

Forschungsbericht 2010

Forschungsbericht 2010

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

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

Gestaltung, Satz Joachim Barke
Druckerei der Medizinischen Hochschule Hannover
Telefon: 05 11 / 532 - 29 63

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

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

Wir danken den Mitarbeitern des Zentrums für Informationsmanagement unter der Leitung von Herrn Dirk May für ihre Unterstützung bei der Umsetzung der IKT-gestützten Datenerhebung und der Vorbereitung des Druckprozesses.

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

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

Das Titelbild des Forschungsberichtes zeigt eine immunohistochemische Färbung von Nervenfasern (rot) und Zellkernen (blau/grün) aus dem Gehirn einer Maus. Die rot markierten Fasern verbinden den Thalamus mit der Großhirnrinde und durchlaufen in hoch geordneter Weise ein durch die grün markierten Zellkerne gekennzeichnetes Areal, den Nucleus reticularis des Thalamus. Wie zwei aktuelle Studien aus dem Institut für Zelluläre Chemie zeigen, ist eine Kohlenhydratverbindung der Zelloberfläche, die Polysialinsäure, für die Entwicklung dieser Nervenfasern unerlässlich. Ähnlich dem Mausmodell können genetisch bedingte Abweichungen der Polysialinsäuresynthese und reduzierte Konnektivität der Großhirnrinde auch bei schizophrenen Patienten auftreten. Dies führt zu der Vermutung, dass ein Mangel an Polysialinsäure während der Entwicklung des Gehirns die Entstehung schizophrener Erkrankungen begünstigt. (Hildebrandt et al., Brain 2009; Schiff et al., Journal of Neuroscience, 2011).

Vorwort

Sehr geehrte Leserinnen und Leser,

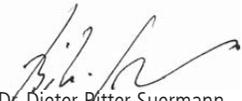
die Mitarbeiter und Projektleiter unserer Hochschule freuen sich sehr über Ihr Interesse am vorliegenden Forschungsbericht, der Ihnen eine Übersicht der wissenschaftlichen Leistungen unserer klinischen Abteilungen, theoretischen Institute und Forschungsverbünde vermittelt. Schon ein erster Überblick wird Ihnen einen wichtigen Eindruck vermitteln: Auch das Jahr 2010 war, trotz wirtschaftlich schwieriger Rahmenbedingungen, von einer sehr produktiven Dynamik und positiven Grundstimmung geprägt.

Die steigende wissenschaftliche Gesamtleistung der Hochschule zeigt sich in den unverändert wachsenden Mitteleinwerbungen für Forschungsprojekte, und neben bedeutenden Preisen und anderen Auszeichnungen untermauern die zahlreichen hier aufgeführten Publikationen, Dissertationen und Habilitationen unsere Leistungsfähigkeit. Der Ausbau der Forschungsinfrastruktur schritt mit der Errichtung des pädiatrischen Forschungszentrums sichtbar voran. In der Fortentwicklung kollaborativer Netzwerkprojekte war insbesondere die nunmehr erfolgreiche Bewerbung um die Mitwirkung an den deutschen Gesundheitszentren ein bedeutender Meilenstein.

Alle diese Aktivitäten sind eingebettet in das Bemühen unserer Hochschule, Chancengleichheit und familienfreundliche Arbeitsmöglichkeiten auch in dem so kompetitiven Umfeld internationaler Spitzenforschung zu realisieren. Die Verbesserung der Rahmenbedingungen und gezielte Qualifizierungsmaßnahmen für wissenschaftliche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter gewinnen somit zunehmende Bedeutung für unser Ziel, wissenschaftliche Exzellenz mit Freude am Arbeiten und hoher Identifikation mit der Hochschule zu verbinden.

Im Namen der vielen wissenschaftlichen Arbeitsgruppen geht unser Dank an alle, die neben der Lehre und Krankenversorgung die Wissenschaft als dritte Säule unserer Hochschule unterstützen: den für Aufbau und Unterhalt unserer komplexen wissenschaftlichen Landschaft so wichtigen Fördereinrichtungen und großzügigen Spendern, den Steuerzahlern sowie nicht zuletzt den zahlreichen, meist anonymen Gutachtern unserer Projektanträge und Publikationen, die durch konstruktive Kritik zur Qualitätssicherung und Standortbestimmung unserer Forschungsleistungen beitragen.

Im vorliegenden Bericht konnten aus redaktionellen Gründen viele Projekte und Leistungen nur in Listenform dargestellt werden. Die vielfältigen Themenfelder sind dennoch umfassend repräsentiert. Für Nachfragen stehen Ihnen unsere Kolleginnen und Kollegen gerne zur Verfügung. Wir wünschen Ihnen viel Spaß bei der Lektüre und hoffen sehr, über den Forschungsbericht auch neue Kontakte anbahnen zu können.



Prof. Dr. Dieter Bitter-Suermann
Präsident



Prof. Dr. Christopher Baum
Forschungsdekan

Hannover, im Mai 2011



INHALTSVERZEICHNIS

ZENTRUM ANATOMIE

Funktionelle und Angewandte Anatomie	1
Niedersachsenprofessur für Immunmorphologie	8
Neuroanatomie	11
Zellbiologie im Zentrum Anatomie	15

ZENTRUM PHYSIOLOGIE

Molekular- und Zellphysiologie	19
Neurophysiologie	25

ZENTRUM BIOCHEMIE

Biophysikalische Chemie	30
Forschungseinrichtung: Strukturanalyse	35
Klinische Biochemie	38
Physiologische Chemie	42
Zelluläre Chemie	50

ZENTRUM INNERE MEDIZIN

Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie	58
Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie u. Stammzelltransplantation	80
Experimentelle Hämatologie	100
Kardiologie und Angiologie	109
Immunologie und Rheumatologie	122
Nieren- und Hochdruckerkrankungen	133
Pneumologie	144

ZENTRUM KINDERHEILKUNDE UND JUGENDMEDIZIN

Pädiatrische Hämatologie und Onkologie	155
Niedersachsenprofessur für Molekulare Hämatopoese	166
Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin	172
Pädiatrische Nieren-, Leber und Stoffwechselerkrankungen	179
Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie	187

ZENTRUM CHIRURGIE

Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie	200
Kinderchirurgie	220
Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie	226
Orthopädie (Annastift)	237
Unfallchirurgie	248
Urologie und Urologische Onkologie	257
Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie	262

KLINIKEN/INSTITUTE DER SEKTION II OHNE ZENTRUMZUORDNUNG

Dermatologie, Allergologie und Venerologie	270
Immundefektologie und experimentelle Allergologie	278
Frauenheilkunde und Geburtshilfe	284

ZENTRUM RADIOLOGIE

Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie.....	293
Radiologie.....	299
Strahlentherapie und Spezielle Onkologie.....	304
Nuklearmedizin.....	309

ZENTRUM NEUROLOGISCHE MEDIZIN

Neurochirurgie.....	317
Neurologie.....	324

ZENTRUM FÜR SEELISCHE GESUNDHEIT

Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie.....	332
Arbeitsbereich Klinische Psychologie.....	344
Psychosomatik und Psychotherapie.....	348

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

Augenheilkunde.....	355
Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde.....	357
Experimentelle Otologie.....	372
Phoniatrie und Pädaudiologie.....	374

ZENTRUM ZAHN- MUND- UND KIEFERHEILKUNDE

Kieferorthopädie.....	377
Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie.....	383
Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde.....	389
Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde.....	399

KLINIKEN / INSTITUTE DER SEKTION III OHNE ZENTRUMSZUORDNUNG

Anästhesiologie und Intensivmedizin.....	405
Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin.....	415
Rehabilitationsmedizin.....	417
Sportmedizin.....	425

ZENTRUM PATHOLOGIE, FORENSIK UND GENETIK

Humangenetik.....	431
Pathologie.....	436
Rechtsmedizin.....	443
Zell- und Molekularpathologie.....	449

ZENTRUM PHARMAKOLOGIE UND TOXIKOLOGIE

Arbeitsmedizin.....	457
Klinische Pharmakologie.....	463
Pharmakologie.....	471
Toxikologie.....	479

INHALTSVERZEICHNIS

ZENTRUM LABORATORIUMSMEDIZIN

Immunologie.....	485
Klinische Chemie.....	493
Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene.....	497
Molekularbiologie.....	509
Transfusionsmedizin.....	516
Versuchstierkunde.....	522
Virologie.....	529

ZENTRUM ÖFFENTLICHE GESUNDHEITSPFLEGE

Allgemeinmedizin	539
Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung	547
Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin.....	560
Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie	566
Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Soziologie.....	574

ZENTRUM BIOMETRIE, MEDIZINISCHE INFORMATIK UND MEDIZINTECHNIK

Biometrie	579
Peter L.Reichertz Institut für Medizinische Informatik der TU Braunschweig und der MHH	585

TWINCORE

Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH	589
Experimentelle Infektionsforschung.....	592
Experimentelle Virologie	596
Infektionsimmunologie.....	601
Pathophysiologie bakterieller Biofilme.....	607

IFB-Tx

Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum für Transplantation.....	611
Etablierung der GMP Development Unit.....	612
Molekulare und Translationale Therapiestrategien	614
Transplantationspathologie.....	618

REBIRTH

Exzellenzcluster REBIRTH - „From Regenerative Biology to Reconstructive Therapy“	625
--	-----

ZENTRUM FÜR INFEKTIONS BIOLOGIE ZIB..... 631

HANNOVER BIOMEDICAL RESEARCH SCHOOL (HBRS)..... 633

Internationales PhD-Programm Molekulare Medizin.....	634
Internationales PhD-Programme Infektionsbiologie und Dynamik der Erreger-Wirt-Interaktion	643
Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences.....	652

INHALTSVERZEICHNIS

SONDERFORSCHUNGSBEREICHE

SFB Transregio 37	660
SFB 566	664
SFB 587	667
SFB 599	670
SFB 621	673
SFB 738	676
SFB Transregio 77	680
SFB 900	682

GRADUIERTENKOLLEGS

GK 1441	686
IRTG 1273	689

BMBF-Kompetenznetz: Hepatitis	693
-------------------------------------	-----

SERVICEEINRICHTUNGEN (CORE UNIT)

Konfokale Lasermikroskopie	697
Massenspektrometrie - Proteomics	699
Zellsortierung	700

Abteilungs- bzw. Institutsleiter

A Adams, Hans Anton; Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin	415
B ach, Friedrich Wilhelm; SFB 599	670
Ballmaier, Matthias; Serviceeinrichtung: Zellsortierung	700
Bauerfeind, Rudolf; Serviceeinrichtung: Konfokale Lasermikroskopie	697
Bauersachs, Johann; Kardiologie und Angiologie	109
Baum, Christopher; Experimentelle Hämatologie	100
Baum, Christopher; REBIRTH	625
Baum, Christopher; Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences	652
Bengel, Frank; Nuklearmedizin	309
Blasczyk, Rainer; Transfusionsmedizin	516
Bleich, Stefan; Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie	332
Bleich, Stefan; Psychosomatik und Psychotherapie	348
Bock, Oliver; Transplantationspathologie	618
Brand, Korbinian; Klinische Chemie	493
Brenner, Bernhard; Molekular- und Zellphysiologie	19
Broll, Annette; Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences	652
C ornberg, Markus; BMBF-Kompetenznetz: Hepatitis	693
D engler; Reinhard; Neurologie	324
E hrlich, Jochen H.; Pädiatrische Nieren-, Leber und Stoffwechselerkrankungen	179
F abian, Tilman; REBIRTH	625
Fahlke, Christoph; Neurophysiologie	25
Förster, Reinhold; Immunologie	485
Förster, Reinhold; Infektionsbiologie - ZIB	631
Förster, Reinhold; Hannover Biomedical Research School (HBRS)	633
Förster, Reinhold; Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie	643
Förster, Reinhold; SFB 621	673
Förster, Reinhold; Serviceeinrichtung: Zellsortierung	700
G aestel, Matthias; Physiologische Chemie	42
Gaestel, Matthias; SFB 566	664
Galanski, Michael; Radiologie	299
Ganser, Arnold; Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation	80
Gellrich, Nils-Claudius; Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie	383
Gerardy-Schahn, Rita; Zelluläre Chemie	50
Geurtsen, Werner; Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde	399
Geyer, Siegfried; Medizinische Soziologie	574
Gossler, Achim; Molekularbiologie	509
Gossler, Achim; Internationales PhD-Programm Molekulare Medizin	634
Grothe, Claudia; Neuroanatomie	11
Gündel, Harald; Psychosomatik und Psychotherapie	348
Gutenbrunner, Christoph; Rehabilitationsmedizin	417
H äußler, Susanne; TWINCORE: Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH	589
Häußler, Susanne; TWINCORE: Pathophysiologie bakterieller Biofilme	607

INHALTSVERZEICHNIS

Haller, Hermann; Nieren- und Hochdruckerkrankungen	133
Haller, Hermann; IFB-Tx: Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum für Transplantation	611
Hansen, Gesine; Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie	187
Hansen, Gesine; SFB 587	667
Hartmann, Uwe; Arbeitsbereich Klinische Psychologie	344
Haverich, Axel; Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie	200
Haverich, Axel; REBIRTH	625
Haverich, Axel; SFB Transregio 37	660
Hedrich, Hans-Jürgen; Versuchstierkunde	522
Hildebrandt, Martin; IFB-Tx: Etablierung der GMP Development Unit	612
Hillemanns, Peter; Frauenheilkunde und Geburtshilfe	284
Hohlfeld, Jens; SFB 587	667
Hohlfeld, Jens; GK 1441	686
Hummers-Pradier, Eva; Allgemeinmedizin	539
J ohann, Sabine; Zentrum für Infektionsbiologie - ZIB	631
Johann, Sabine; Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie	643
Jordan, Jens; Klinische Pharmakologie	463
Just, Ingo; Toxikologie	479
K alinke, Ulrich; TWINCORE: Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH	589
Kalinke, Ulrich; TWINCORE: Experimentelle Infektionsforschung	592
Kapp, Alexander; Dermatologie, Allergologie und Venerologie	270
Karstens, Johann H.; Strahlentherapie und Spezielle Onkologie	304
Kazda, Luise; Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie	643
Klein, Christoph; Pädiatrische Hämatologie und Onkologie	155
Klempnauer, Jürgen; Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie	262
Klitschar, Michael; Rechtsmedizin	443
Knapp, Wolfram H.; Nuklearmedizin	309
Koch, Armin; Biometrie	579
Koppert, Wolfgang; Anästhesiologie und Intensivmedizin	405
Kral, Andrej; Experimentelle Otologie	372
Krauss, Joachim K.; Neurochirurgie	317
Kreipe, Hans-Heinrich; Pathologie	436
Krettek, Christian; Unfallchirurgie	248
Kruse, Susanne; Internationales PhD-Programm Molekulare Medizin	634
Kuczyk, Markus Antonius; Urologie und Urologische Onkologie	257
L anfermann, Heinrich; Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie	293
Lange, Karin; Medizinische Psychologie	566
Lenarz, Thomas; Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde	357
Lenarz, Thomas; SFB 599	670
Lenzen, Sigurd; Klinische Biochemie	38
Lohff, Brigitte; Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin	560
M anns, Michael; Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie	58
Manns, Michael; SFB 738	676
Manns, Michael; SFB Transregio 77	680
Manns, Michael; BMBF-Kompetenznetz: Hepatitis	693

INHALTSVERZEICHNIS

Manstein, Dietmar; Biophysikalische Chemie	30
Manstein, Dietmar; Forschungseinrichtung: Strukturanalyse	35
Manstein, Dietmar; Serviceeinrichtung: Konfokale Lasermikroskopie	697
Martin, Ulrich; REBIRTH	625
Matthies, Herbert K.; Peter L. Reichertz Medizinische Informatik	585
Mischak-Weissing, Eva; SFB 738	676
Möller, Martin; SFB Transregio 37	660
Nolte, Ingo; SFB 599	670
Ochs, Matthias; Funktionelle und Angewandte Anatomie	1
Pabst, Reinhard; Niedersachsenprofessur für Immunmorphologie	8
Pich, Andreas; Serviceeinrichtung: Massenspektrometrie	699
Pietschmann, Thomas; TWINCORE: Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH	589
Pietschmann, Thomas; TWINCORE: Experimentelle Virologie	596
Ptok, Martin; Phoniatrie und Pädaudiologie	374
Schieffer, Bernhard; Kardiologie und Angiologie	109
Schirmacher, Peter; SFB Transregio 77	680
Schlegelberger, Brigitte; Zell- und Molekularpathologie	449
Schlegelberger, Brigitte; Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences	652
Schmidt, Reinhold Ernst; Immunologie und Rheumatologie	122
Schmidt, Reinhold Ernst; Hannover Biomedical Research School (HBRS)	633
Schmidt, Reinhold Ernst; Internationales PhD-Programm Molekulare Medizin	634
Schmidtke, Jörg; Humangenetik	431
Schmitz, Klaus-Peter; SFB Transregio 37	660
Schulz, Thomas; Virologie	529
Schulz, Thomas; SFB 900	682
Schweska-Polly, Rainer; Kieferorthopädie	377
Seifert, Roland; Pharmakologie	471
Sparwasser, Tim; TWINCORE: Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH	589
Sparwasser, Tim; TWINCORE: Infektionsimmunologie	601
Stiesch, Meike; Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde	389
Suerbaum, Sebastian; Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene	497
Suerbaum, Sebastian; Infektionsbiologie - ZIB	631
Suerbaum, Sebastian; Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie	643
Suerbaum, Sebastian; SFB 621	673
Suerbaum, Sebastian; SFB 900	682
Suerbaum, Sebastian; IRTG 1273	689
Tegtbur, Uwe; Sportmedizin	425
Thum, Thomas; IFB-Tx: Molekulare und Translationale Therapiestrategien	614
Ungewickell, Ernst; Zellbiologie im Zentrum Anatomie	15
Ure, Benno; Kinderchirurgie	220
Vogt, Peter; Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie	226
Wacker, Frank K.; Radiologie	299
Walter, Ulla; Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung	547

INHALTSVERZEICHNIS

Welte, Tobias; Pneumologie	144
Welte, Karl H.; Niedersachsenprofessur für Molekulare Hämatopoese	166
Welte, Karl H.; SFB 566	664
Werfel, Thomas; Immundermatologie und experimentelle Allergologie	278
Werfel, Thomas; GK 1441	686
Wessel, Armin; Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin	172
Windhagen, Henning; Orthopädie (Annastift)	237
Winter, Rolf; Augenheilkunde	355
Wrbitzky, Renate; Arbeitsmedizin	457
Z immer, Simone; Infektionsbiologie - ZIB	631

Institut für Funktionelle und Angewandte Anatomie

■ Direktor: Prof. Dr. Matthias Ochs

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

Forschungsprofil

Die Forschungsschwerpunkte des Instituts liegen in der funktionell orientierten Struktur- und Ultrastrukturanalyse, insbesondere der Lunge und der lymphatischen Organe, unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Einen Schwerpunkt bilden experimentell-morphologische Untersuchungen zum pulmonalen Surfactantsystem (Typ-II-Alveolarepithelzellen als Surfactantproduzent und Progenitorzelle des Alveolarepithels) bei klinisch relevanten Tiermodellen. Methodisch liegt der Fokus in der Entwicklung und Anwendung fortgeschrittener elektronenmikroskopischer (Kryo-präparation, Immunelektronenmikroskopie, Elektronentomographie) und quantitativ-mikroskopischer (stereologischer) Verfahren zur Analyse der Lunge und des Surfactantsystems. Ein weiterer Schwerpunkt besteht in der Untersuchung der Relevanz von Struktur und Mikromilieu auf die Funktion lymphatischer Organe und von Zellen des Immunsystems bei der mukosalen Abwehr. Darüber hinaus ist das Institut an klinisch-anatomischen Forschungsprojekten im Rahmen von Kooperationen mit Kliniken der MHH beteiligt.

Forschungsprojekte

Einfluss der induzierbaren NO-Synthase auf das Remodelling des Lungenparenchyms in der SP-D-defizienten Maus

Die innere Oberfläche der Lunge, die für die Sauerstoffaufnahme zur Verfügung steht, wird von einer oberflächenaktiven Substanz (surface active agent = Surfactant) bedeckt. Die strukturelle und funktionelle Integrität des Surfactantsystems ist für eine normale Lungenfunktion essentiell. Surfactant besteht zu etwa 90% aus Lipiden und zu 10% aus Proteinen. Surfactant wird in den Typ-II-Pneumozyten des Alveolarepithels synthetisiert und in Form von spezialisierten Organellen, den sog. Lamellar bodies, gespeichert, bevor er mittels Exozytose in den Alveolarraum sezerniert wird. Die Alveolen werden durch das Surfactant-System offen, trocken und sauber gehalten. Den unterschiedlichen Komponenten des Surfactant kommen dabei unterschiedliche Aufgaben zu. Während die Phospholipide und hier vor allem das Dipalmitoylphosphatidylcholin zusammen mit den hydrophoben Surfactantproteinen SP-B und SP-C überwiegend biophysikalische Aufgaben wahrnehmen, übernehmen die hydrophilen Surfactantproteine SP-A und SP-D eher immunmodulatorische Funktionen im Rahmen der pulmonalen Abwehr.

Die SP-D-knockout-Maus ist somit durch eine vermehrte Infektanfälligkeit gekennzeichnet. Darüber hinaus läuft in den Lungen dieser Mäuse eine chronische Entzündungsreaktion ab, welche durch eine spontane Aktivierung von Alveolarmakrophagen geprägt ist. Diese produzieren überschießende Mengen an Sauerstoffradikalen und in Abhängigkeit des Transkriptionsfaktors NF- κ B auch Matrix-Metallo-Proteinasen (MMP-9 und MMP-12). Zusammen mit einer Hochregulation des Expressionsniveaus der induzierbaren Stickoxid-Synthase (iNOS) sind diese Lungen einem vermehrten oxidativen-nitrativen Stress ausgesetzt. Je nach Oxidationszustand können NO-Metabolite post-translationale Modifikationen diverser Proteine vornehmen und intrazelluläre Signalkaskaden modulieren. Diese Proteinmodifikation kann z.B. über eine S-Nitrosylierung (niedriger Oxidationszustand) oder eine Nitration (hoher Oxidationszustand) erfolgen. In der SP-D-knockout-Maus konnte eine Umverteilung der NO-Metabolite zu Gunsten einer höheren Oxidationsstufe nachgewiesen werden; das S-Nitrosothiol war reduziert während das Nitrotyrosin markant gesteigert war. Insbe-

sondere das Nitrotyrosin wird mit pulmonalen Pathologien in Verbindung gebracht. Auf biochemischer Ebene führte eine pharmakologische Inhibition der iNOS mittels W1400 zu einer Abnahme der durch die Alveolarmakrophagen vermittelten chronischen Entzündung.

Aus morphologischer Sicht ist die chronische Entzündungsreaktion in der SP-D-knockout-Maus mit Emphysemartigen Veränderungen vergesellschaftet, welche sich bereits im jungen Alter von 12 Wochen ausgeprägt haben. Hier findet sich eine signifikante Abnahme der Alveolaroberfläche und der Alveolenzahl bei gleichzeitiger Zunahme des mittleren Volumens der Alveolen. Des Weiteren findet sich sowohl eine Hypertrophie als auch eine Hyperplasie von Typ-II-Pneumozyten. In den Alveolen führt eine Akkumulation von Surfactantmaterial zu einer Alveolarlipoproteinose (Erhöhung des intraalveolären Surfactantpools), welche einhergeht mit einer Zunahme der Zahl und des Gesamtvolumens der Lamellar bodies in den Typ-II-Pneumozyten (Erhöhung des intrazellulären Surfactantpools).

Ziel dieser Untersuchung war es, die Bedeutung der in den Alveolarmakrophagen hochregulierten iNOS für das zum Lungenemphysem führende Remodelling des Parenchyms zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden sowohl iNOS- und SP-D-Einzel-knockout-Mäuse als auch iNOS/SP-D-Doppel-knockout-Mäuse (Alter von 12 Wochen) einer design-basierten stereologischen Auswertung unterzogen. Zur quantitativen Beurteilung des Schweregrades des Emphysems wurden die Alveolenzahl pro Lunge sowie das mittlere Alveolarvolumen und die Oberfläche des Alveolarepithels herangezogen. Des Weiteren wurden die Volumina des septalen Gewebes und der distalen Lufträume (alveolarer und ductaler Luftraum) quantifiziert. Zur Erfassung der Veränderungen der Typ-II-Pneumozyten dienten das mittlere Zellvolumen und die Gesamtzahl der Typ-II-Pneumozyten pro Lunge. Auf elektronenmikroskopischer Ebene folgte eine Bestimmung des Gesamtvolumens der Lamellar bodies pro Typ-II-Pneumozyt und pro Lunge.

Qualitativ fanden sich emphysematöse Veränderungen sowohl in der Doppel-knockout-Gruppe als auch der SP-D-Einzel-knockout-Gruppe [Abb. 1], während die Lungenarchitektur in der iNOS-Einzel-knockout-Maus derjenigen der Wildtyp-Maus ähnelte. Gleiches galt für die Hyperplasie und Hypertrophie der Typ-II-Pneumozyten, welche in der Doppel-knockout-Gruppe weiterhin vorhanden zu sein schien. Auf elektronenmikroskopischer Ebene schien die zusätzliche Defizienz des iNOS-Gens in der SP-D-knockout-Maus unverändert mit einer Vermehrung des intrazellulären Surfactant einherzugehen [Abb. 2].

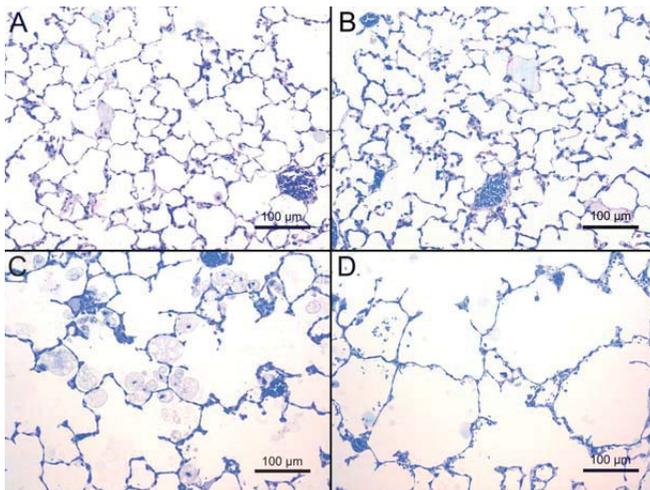


Abb. 1: Repräsentative lichtmikroskopische Bilder der Wildtyp-Gruppe (A), iNOS-Einzel-knockout-Gruppe (B), SP-D/iNOS-Doppel-knockout-Gruppe (C) und der SP-D-Einzel-knockout-Gruppe (D). Während keine wesentlichen Unterschiede zwischen Wildtyp und iNOS-knockout zu sehen sind, sind die distalen Lufträume bei gleichzeitiger Rarefizierung der Septen in der Doppel-knockout- und SP-D-Einzel-knockout-Gruppe deutlich erweitert. Akkumulationen schaumig vergrößerter Alveolarmakrophagen sind in der Doppel-knockout-Gruppe erkennbar.

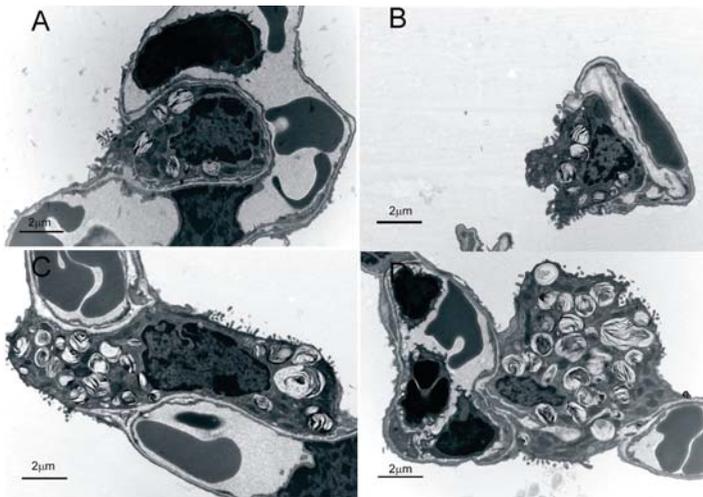


Abb. 2: Repräsentative transmissionselektronenmikroskopische Bilder der Wildtyp-Gruppe (A), iNOS-Einzel-knockout-Gruppe (B), SP-D/iNOS-Doppel-knockout-Gruppe (C) und der SP-D-Einzel-knockout-Gruppe (D). Die Typ-II-Pneumozyten in der Doppel-knockout-Maus und der SP-D-Einzel-knockout-Maus scheinen bei größerem Volumen deutlich mehr Lamellar bodies zu enthalten als die Typ-II-Pneumozyten der Wildtyp- oder iNOS-Einzel-knockout-Mäuse.

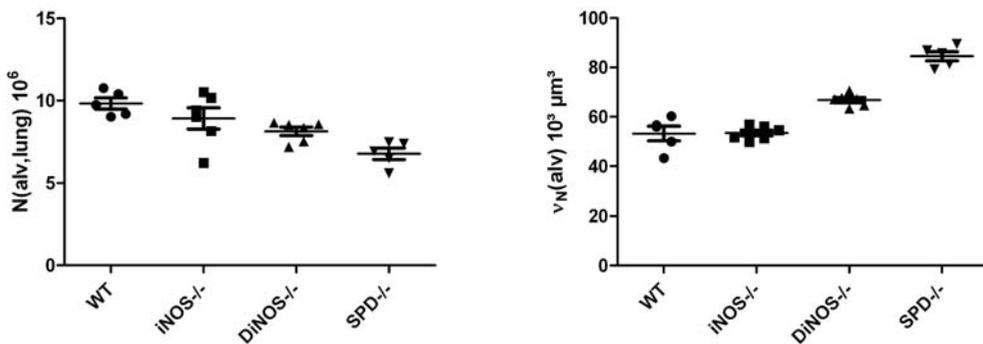


Abb. 3: Stereologisch bestimmte Zahl der Alveolen pro Lunge ($N(\text{alv, lung})$) und mittleres Volumen der Alveolen in den Wildtyp (WT), iNOS- (iNOS-/-) und SP-D- (SPD-/-) Einzel-knockout- sowie Doppel-knockout- (DiNOS-/-) Mäusen. Alle Mäuse ($n = 5$ pro Gruppe) waren 12 Wochen alt.

Erst die stereologische Analyse brachte hier Klarheit. Die quantitativen Daten belegten, dass das Lungenemphysem in der Doppel-knockout-Gruppe weniger stark ausgeprägt war als in der SP-D-Einzel-knockout-Gruppe. Die Tatsache, dass die Zahl der Alveolen und das mittlere Alveolarvolumen im Vergleich zur Wildtyp-Gruppe nicht vollständig normalisiert waren, deutet allerdings darauf hin, dass nach wie vor noch ein, wenn auch weniger schwach ausgeprägtes, Lungenemphysem vorlag [Abb. 3]. Die Veränderungen der Typ-II-Pneumozyten in der SP-D-knockout-Maus ließen sich auch entsprechend der quantitativen Daten durch eine zusätzliche Ablation des iNOS-Gens nicht korrigieren; sowohl die Zahl der Typ-II-Pneumozyten als auch das mittlere Volumen waren unverändert signifikant höher als in der Wildtyp-Gruppe und unterschieden sich nicht von den Werten aus der SP-D-Einzel-knockout-Gruppe. Das Gleiche traf in Hinblick auf den intrazellulären Surfactantpool zu. Das Volumen der Lamellar bodies pro Typ-II-Pneumozyt und Lunge war in der SP-D-Einzel-knockout-Gruppe signifikant erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe

und unterschied sich nicht wesentlich von der Doppel-knockout-Gruppe. Dieser Befund ging einher mit Daten aus der broncho-alveolären Lavage, die in der Doppel-knockout-Gruppe ein im Vergleich zur SP-D-Einzel-knockout-Gruppe unverändertes Ausmaß der Alveolarlipoproteinose erkennen ließen, wobei die absolute Zellzahl nur leicht reduziert war.

Somit ist in dem Model der SP-D-Defizienz die in den Alveolarmakrophagen hochregulierte iNOS zumindest teilweise verantwortlich für den Umbauprozess, der zu einem Lungenemphysem führt. Die Mechanismen, welche zur Hyperplasie und Hypertrophie der Typ-II-Pneumozyten sowie zur Störung der Surfactant-Homöostase führen, sind hingegen unabhängig von der iNOS-Aktivität und dem hierüber vermittelten oxidativen-nitrativen Stress zu sehen.

■ Projektleitung: Ochs, Matthias (Prof. Dr. med.), Knudsen, Lars (Dr. med.); Kooperationspartner: Beers, Michael (Prof. Dr.), Pulmonary, Allergy and Critical Care Division, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA; Gow, Andrew (Prof. Dr.), Department of Pharmacology & Toxicology, Rutgers University, Piscataway, NJ, USA; Förderung: Schweizerischer Nationalfonds (SNF)

Weitere Forschungsprojekte

Großtierexperimentelle Untersuchungen zur Verwendbarkeit herztoter Organspender sowie endobronchialer Spendervorbehandlung mit Surfactant in der experimentellen Lungentransplantation

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

Quantitative CT based lung atlas of the mouse

■ Projektleitung: Ochs, Matthias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hoffman, Eric (Prof. Dr.), University of Iowa, Iowa City, USA; Förderung: National Institute of Health USA

Image and model based analysis of human lung diseases

■ Projektleitung: Ochs, Matthias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hoffman, Eric (Prof. Dr.), University of Iowa, Iowa City, USA; Förderung: National Institute of Health USA

Die Steuerung des Mikroenvironment und der Immunantwort im mesenterialen Lymphknoten durch Lymphknoten-spezifischer Stromazellen

■ Projektleitung: Bode, Ulrike (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: 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 (SFB621/A10)

ErbB receptors in fetal lung development

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

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; Kooperationspartner: Radtke, Christiane (Dr. med.), PHW-Chirurgie; Kocsis, Jeffery (Prof. Dr.), Yale University, USA; Förderung: DFG (Forschergruppe 1103, Teilprojekt 03)

Chronische Niereninsuffizienz und Kognition: Einfluss der chronischen Niereninsuffizienz auf Verhalten, Schmerzempfindung und kognitive Fähigkeiten im Rattenmodell der 5/6 Nephrektomie und unter Langzeitgabe des endogenen NO-Synthase Inhibitor Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA)

■ Projektleitung: Nave, Heike (Prof. Dr. med.), Kielstein, Jan (PD Dr. med.), Nephrologie; Kooperationspartner: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.med.), IFB-Tx; Förderung: Jackstaedt-Stiftung

Die Rolle des Surfactant-Systems für den Verlust alveolärer Einheiten im Modell der Bleomycin-induzierten Lungenfibrose der Ratte - eine ultrastrukturelle, stereologische Analyse

■ Projektleitung: Knudsen, Lars (Dr. med.); Förderung: HiLF MHH

Leptin-vermittelte Immunmodulation der humanen Natürlichen Killerzellfunktion

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

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.)

Einfluss einer CD26-Defizienz im Pseudomonas aeruginosa Infektionsmodell der Fischer-Ratte

■ Projektleitung: Schmiedl, Andreas (Prof. Dr. med., Dr. rer. nat.); Kooperation: Munder, Antje (Dr. med. vet.), Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie

Klinische Anatomie der epifaszialen Lymphdrainageverhältnisse beim Lymphödemmodell Pferd

■ 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, (Dr. med.), INI

Originalpublikationen

Behrendt P, Buchenauer T, Horn R, Brabant G, Jacobs R, Bode F, Stephan M, Nave H. Diet-induced obesity, exogenous leptin-, and MADB106 tumor cell challenge affect tissue leukocyte distribution and serum levels of cytokines in F344 rats. *Endocrine* 2010;38(1):104-112

Buettner M, Pabst R, Bode U. Lymph node stromal cells strongly influence immune response suppression. *Eur J Immunol* 2011;41(3):624-633

Dettmer S, Tschernig T, Galanski M, Pabst R, Rieck B. Teaching surgery, radiology and anatomy together: the mix enhances motivation and comprehension. *Surg Radiol Anat* 2010;32(8):791-795

Djafarzadeh S, Vuda M, Takala J, Ochs M, Jakob SM. Toll-like receptor-3-induced mitochondrial dysfunction in cultured human hepatocytes. *Mitochondrion* 2011;11(1):83-88

Hadamitzky C, Spohr H, Debertin AS, Guddat S, Tsokos M, Pabst R. Age-dependent histoarchitectural changes in human lymph nodes: an underestimated process with clinical relevance? *J Anat* 2010;216(5):556-562

Hartwig C, Mazzega M, Constabel H, Krishnaswamy JK, Gessner JE, Braun A, Tschernig T, Behrens GM. Fcγ receptor-mediated antigen uptake by lung DC contributes to allergic airway hyper-respon-

siveness and inflammation. *Eur J Immunol* 2010;40(5):1284-1295

Heine Dmd Dds Md J, Schmiedl A, Cebotari S, Mertsching H, Karck M, Haverich A, Kallenbach K. Preclinical Assessment of a Tissue-engineered Vasomotive Human Small-calibred Vessel Based on a Decellularized Xenogenic Matrix: Histological and Functional Characterization. *Tissue Eng Part A* 2010;DOI: 10.1089/ten.TEA.2010.0375

Helling T, Rötting A, Stadler P, Berens V Rautenfeld D. Die indirekte Depot-Sehnen-Lymphangiografie (DSL): Eine radiologische Methode zum Wirkungsnachweis der Manuellen Lymphdrainage (ML) beim Pferd? *LymphForsch* 2010;14(1):20-23

Knudsen L, Weibel ER, Gundersen HJ, Weinstein FV, Ochs M. Assessment of air space size characteristics by intercept (chord) measurement: an accurate and efficient stereological approach. *J Appl Physiol* 2010;108(2):412-421

Liu W, Purevdorj E, Zscheppang K, von Mayersbach D, Behrens J, Brinkhaus MJ, Nielsen HC, Schmiedl A, Dammann CE. ErbB4 regulates the timely progression of late fetal lung development. *Biochim Biophys Acta* 2010;1803(7):832-839

Lührmann A, Tschernig T, von der Leyen H, Hecker M, Pabst R, Wagner AH. Decoy oligodeoxynucleotide against STAT transcription

factors decreases allergic inflammation in a rat asthma model. *Exp Lung Res* 2010;36(2):85-93

Mühlfeld C, Becker L, Bussinger C, Vollroth M, Nagib R, Schaefer IM, Knudsen L, Richter J, Madershahian N, Wahlers T, Wittwer T, Ochs M. Exogenous surfactant in ischemia/reperfusion: effects on endogenous surfactant pools. *J Heart Lung Transplant* 2010;29(3):327-334

Mühlfeld C, Weibel ER, Hahn U, Kummer W, Nyengaard JR, Ochs M. Is length an appropriate estimator to characterize pulmonary alveolar capillaries? A critical evaluation in the human lung. *Anat Rec (Hoboken)* 2010;293(7):1270-1275

Müller HC, Hellwig K, Rosseau S, Tschernig T, Schmiedl A, Gutbier B, Schmeck B, Hippenstiel S, Peters H, Morawietz L, Suttrop N, Witzernath M. Simvastatin attenuates ventilator-induced lung injury in mice. *Crit Care* 2010;14(4):R143

Pringproa K, Rohn K, Kummerfeld M, Wewetzer K, Baumgärtner W. Theiler's murine encephalomyelitis virus preferentially infects immature stages of the murine oligodendrocyte precursor cell line BO-1 and blocks oligodendrocytic differentiation in vitro. *Brain Res* 2010;1327:24-37

Radtke C, Lankford KL, Wewetzer K, Imaizumi T, Fodor WL, Kocsis JD. Impaired spinal cord remyelination by long-term cultured adult porcine olfactory ensheathing cells correlates with altered in vitro phenotypic properties. *Xenotransplantation* 2010;17(1):71-80

Schmiedl A, Kerber-Momot T, Munder A, Pabst R, Tschernig T. Bacterial distribution in lung parenchyma early after pulmonary infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Cell Tissue Res* 2010;342(1):67-73

Schmiedl A, Krainski J, Schwichtenhövel F, Schade J, Klemann C, Raber KA, Zscheppang K, Beekmann T, Acevedo C, Glaab T, Wedekind D, Pabst R, Von Hörsten S, Stephan M. Reduced airway inflammation in CD26/DPP4-deficient F344 rats is associated with altered recruitment patterns of regulatory T cells and expression of pulmonary surfactant proteins. *Clin Exp Allergy* 2010;40(12):1794-1808

Singer T, Brand V, Moehrlen U, Fehrenbach H, Purkabiri K, Ott SR, Stammberger U, Ochs M, Hamacher J. Left-sided mouse intubation: description and evaluation. *Exp Lung Res* 2010;36(1):25-30

Stephan M, Radicke A, Leutloff S, Schmiedl A, Pabst R, von Hörsten S, Dettmer S, Lotz J, Nave H. Dipeptidyl peptidase IV (DPP4)-deficiency attenuates diet-induced obesity in rats: possible implications for the hypothalamic neuropeptidergic system. *Behav Brain Res* 2011;216(2):712-718

Vanhecke D, Herrmann G, Graber W, Hillmann-Marti T, Mühlfeld C, Studer D, Ochs M. Lamellar body ultrastructure revisited: high-pressure freezing and cryo-electron microscopy of vitreous sections. *Histochem Cell Biol* 2010;134(4):319-326

Wirkes A, Jung K, Ochs M, Mühlfeld C. Allometry of the mammalian intracellular pulmonary surfactant system. *J Appl Physiol* 2010;109(6):1662-1669

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

Wulfsohn D, Knust J, Ochs M, Nyengaard JR, Gundersen HJ. Stereological estimation of the total number of ventilatory units in mice lungs. *J Microsc* 2010;238(1):75-89

Übersichtsarbeiten

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

Hsia CC, Hyde DM, Ochs M, Weibel ER, ATS/ERS Joint Task Force on Quantitative Assessment of Lung Structure. An official research policy statement of the American Thoracic Society/European Respiratory Society: standards for quantitative assessment of lung structure. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(4):394-418

Ochs M. The closer we look the more we see? Quantitative microscopic analysis of the pulmonary surfactant system. *Cell Physiol Biochem* 2010;25(1):27-40

Orgeig S, Hiemstra PS, Veldhuizen EJ, Casals C, Clark HW, Haczku A, Knudsen L, Possmayer F. Recent advances in alveolar biology: evolution and function of alveolar proteins. *Respir Physiol Neurobiol* 2010;173 Suppl:S43-54

Radtke C, Wewetzer K, Reimers K, Vogt PM. Transplantation of olfactory ensheathing cells as adjunct cell-therapy for peripheral nerve injury. *Cell Transplant* 2010;DOI: 10.3727/096368910X522081

Wewetzer K, Radtke C, Kocsis J, Baumgärtner W. Species-specific control of cellular proliferation and the impact of large animal models for the use of olfactory ensheathing cells and Schwann cells in spinal cord repair. *Exp Neurol* 2010;DOI: 10.1016/j.exp-neurol.2010.08.029

Abstracts

2010 wurden 10 Abstracts publiziert.

Promotionen

Beekman-Tapper, Tina (Dr. med.): Einfluss von CD26 auf das Surfactant-System der Lunge im Asthma-Modell der Fischer Ratte.

Gerding, Thomas (Dr. med.): Geschlechts- und altersabhängige Veränderungen des Leptinsystems und der Gewichtsentwicklung in einem für Chorea Huntington transgenen Rattenmodell.

Macke, Christian (Dr. med.): Ghrelin treatment increases receptor-bound leptin in healthy and endotoxemic obese Lewis rats.

Prenzler, Nils (Dr. med.): The influence of obesity on food consumption and cytokine pattern after ghrelin treatment in a model of acute endotoxemia in rats.

Bachelor

Menzel, Franziska (B.Sc.): Unterschiede in der mRNA-Expression immunologisch-relevanter Moleküle von nicht-hämatopoetischen Zellen aus dem peripheren und mesenterialen Lymphnoten.

Wissenschaftspreise

Prenzler, Nils (Dr. med.): Promotionspreis der MHH: The influence of obesity on food consumption and cytokine pattern after ghrelin treatment in a model of acute endotoxemia in rats.

Stipendien

Wrann, Christiane (Dr. med. vet., PhD): Forschungsstipendium der DFG für einen Forschungsaufenthalt an der Harvard Medical School 01.11.2009-30.09.2011.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Nave, Heike (Prof. Dr. med.): Editorial Board Mitglied von Annals of Anatomy; Gutachter für diverse Wissenschaftsorganisationen und Zeitschriften.

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“; Vertrauensdozent der Stiftung der Deutschen Wirtschaft; Gutachter für diverse Wissenschaftsorganisationen und Zeitschriften.

Schmiedl, Andreas (Prof. Dr. med., Dr. rer. nat.): Gutachter für diverse Wissenschaftsorganisationen und Zeitschriften.

Niedersachsenprofessur für Immunmorphologie

■ Direktor: Prof. Dr. Reinhard Pabst

Tel.: 0511 / 532-6742 • E-Mail: Pabst.Reinhard@mh-hannover.de

Forschungsprofil

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

Forschungsprojekte

Regeneration von autologen Fragmenten von Lymphknoten zur Therapie des sekundären Lymphödems

Wenn im Rahmen einer Tumortherapie Lymphknoten und Lymphbahnen entfernt werden müssen, kann es später zur Ansammlung von Lymphflüssigkeit im Gewebe kommen, das sekundäres Lymphödem genannt wird. Als Beispiel sei die Lymphknotenentfernung in der Achselhöhle im Rahmen der Therapie eines Mamma Karzinoms erwähnt, vor allem wenn die Region aus therapeutischen Gründen zusätzlich bestrahlt werden musste. Eine manuelle Lymphdrainage ist eine oft lebenslang notwendige Therapie, die zwar eine Entlastung von den Beschwerden, aber keine echte Heilung bringt. Verschiedene chirurgische Maßnahmen erbrachten alle keine dauerhaften Erfolge. In früheren Versuchen hatten wir nachgewiesen, dass kleine Stücke von Lymphknoten nach einer Implantation in das Unterhautfettgewebe zu kleinen normalen Lymphknoten regenerieren und Anschluss an das Lymphgefäßsystem erhalten.

A. In dem derzeit laufenden Projekt sollte ein Tiermodell zur Etablierung des Lymphödems erarbeitet werden. Es gelang an der Ratte mit dem Kleintier MRT eine Flüssigkeitsansammlung nachzuweisen. Es kam auch nach der Implantation der Lymphknotenstücke in ein zuvor bestrahltes Gebiet zur Regeneration. Die Regeneration konnte durch Injektion des Wachstumsfaktors VEGF-C ins Drainagegebiet eine verbesserte Regeneration nachgewiesen werden. Da es sich um eine Autotransplantation handelt, kann es keine Abstoßungsreaktionen geben.

B. An Schweinen wurde die Regeneration der Lymphknotenstücke mit einem Farbstoff in den zuführenden Lymphgefäßen und dem Nachweis der Anreicherung von Radioaktivität in den Regeneraten und der Topographie mit der Technik des SPECT-CT nachgewiesen.

■ Projektleitung: Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Sommer, Tanja (Tierarzt), Immunmorphologie, Büttner, Manuela (Dr. rer. nat.), Funktionelle und Angewandte Anatomie, Hadamitzky, Catharina (Dr. med.), Plastische-Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Gratz, Klaus Friedrich (Prof. Dr. med.), Nuklearmedizin, Meier, Martin (Dr. rer. nat.), Kleintier MRT, Bruns, Frank (Dr. med.), Klinische Radiotherapie und spezielle Onkologie; Breves, Gerhard (Prof. Dr. med. vet.), Physiologie Tierärztliche Hochschule, Blum, Katrin (Dr. med.), Neuroradiologie; Förderung: DFG Normalverfahren

Weitere Forschungsprojekte

Etablierung eines Weiter- und Fortbildungscurriculums für Lymphologen im Rahmen des ERASMUS-Programms der EU

■ Projektleitung: Bis 05/2010 Koordinator Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kliniken der MHH und zahlreiche europäische Partner; Förderung: EU

Die Rolle der Stromazellen bei Immunreaktionen der Darmlymphknoten

■ Projektleitung: Bode, Ulrike (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Büttner, Manuela (Dr. rer. nat.), Funktionelle und Angewandte Anatomie; Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, SFB 621, Projekt A 10

Immunreaktionen der Lunge: Abwehr von Bakterien in der Lunge

■ Projektleitung: Schmiedl, Andreas (Prof. Dr. rer. nat, Dr. med.); Kooperationspartner: Kerber-Momot, Tanja (Dr. rer. nat.), Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.); Förderung: SFB 587 bis 06/2009

Altersentwicklung der Struktur von Lymphknoten des Menschen im Normalfall

■ Projektleitung: Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hadamitzky, Catarina (Dr. med.), Plastische Hand- und Wiederherstellungschirurgie; Debertin, Anette (Dr. med.), Rechtsmedizin MHH; Bode-Jänisch, Stefanie (Dr. med.), Rechtsmedizin; Tsokos, Michael (Prof. Dr. med.), Rechtsmedizin Charité, Berlin; Guddat, Saskia (Dr. med.), Rechtsmedizin Charité Berlin

Stimulation des Bronchus-assoziierten lymphatischen Gewebes (BALT) und ihre Funktion

■ Projektleitung: Tschernig, Thomas (Prof. Dr. med), Anatomie Universität des Saarlandes Homburg/Saar; Kooperationspartner: Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.); Förderung: Anschubfinanzierung, Homburg/Saar

Bronchus-assoziiertes lymphatisches Gewebe (BALT) in der Lunge von Rhesusaffen verschiedenen Alters nach Exposition von Allergenen oder Ozon

■ Projektleitung: Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hyde, Dallas (Prof. PhD), Davis, California, USA; Förderung: California Primate Centre, Davis, California, USA

Etablierung molekularer Bildgebungsverfahren zur Darstellung pathologischer Veränderungen des lymphatischen Systems in der onkologischen Diagnostik

■ Projektleitung: Blum, Katrin (Dr. med.), Neuroradiologie; Kooperationspartner: Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Evolution der studentischen Lehre an der MHH im Rückblick

■ Projektleitung: Paulmann, Volker (Dipl. Soz.), Fischer, Volkhard (PD Dr. phil.), Studiendekanat MHH; Kooperationspartner: Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.)

Bewertung der medizinischen Promotion: Auswertung einer Befragung von Promovanden

■ Projektleitung: Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.)

Giftigkeit von Tattoofarbstoffen im Schweinemodell

■ Projektleitung: Schacht, Vivian (PD Dr. med.), Dermatologie; Kooperationspartner: Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.); Bäumler, Wolfgang (Prof. Dr. rer. nat.), Universität Regensburg

Originalpublikationen

Buettner M, Pabst R, Bode U. Lymph node stromal cells strongly influence immune response suppression. *Eur J Immunol* 2011;41(3):624-633

Dettmer S, Tschernig T, Galanski M, Pabst R, Rieck B. Teaching surgery, radiology and anatomy together: the mix enhances motivation and comprehension. *Surg Radiol Anat* 2010;32(8):791-795

Hadamitzky C, Spohr H, Debertin AS, Guddat S, Tsokos M, Pabst R. Age-dependent histoarchitectural changes in human lymph nodes: an underestimated process with clinical relevance? *J Anat* 2010;216(5):556-562

Lührmann A, Tschernig T, von der Leyen H, Hecker M, Pabst R, Wagner AH. Decoy oligodeoxynucleotide against STAT transcription factors decreases allergic inflammation in a rat asthma model. *Exp Lung Res* 2010;36(2):85-93

Pabst R. Das lymphatische Gewebe der Nase (NALT) und des Kehlkopfes (LALT) im Speziesvergleich: Mensch, Ratte, Maus. *Pneumologie* 2010;64(7):445-446

Pabst R, Tschernig T. Bronchus-associated lymphoid tissue: an entry site for antigens for successful mucosal vaccinations? *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010;43(2):137-141

Reinhold P, Grützmacher S, Pabst R, Koch R, Schulz R, Kirschvink N, Oechtering GU, Lippert JP, Fey K, Rosenbruch M. Die oberen Atemwege im Speziesvergleich. *Pneumologie* 2010;64(7):442

Rohmann K, Tschernig T, Pabst R, Goldmann T, Drömann D. Innate immunity in the human lung: pathogen recognition and lung disease. *Cell Tissue Res* 2011;343(1):167-174

Schmiedl A, Kerber-Momot T, Munder A, Pabst R, Tschernig T. Bacterial distribution in lung parenchyma early after pulmonary infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Cell Tissue Res* 2010;342(1):67-73

Schmiedl A, Krainski J, Schwichtenhövel F, Schade J, Klemann C, Rauber KA, Zscheppang K, Beekmann T, Acevedo C, Glaab T, Wedekind D, Pabst R, Von Hörsten S, Stephan M. Reduced airway inflammation in CD26/DPP4-deficient F344 rats is associated with altered recruitment patterns of regulatory T cells and expression of pulmonary surfactant proteins. *Clin Exp Allergy* 2010;40(12):1794-1808

Skripuletz T, Kruschinski C, Pabst R, von Hörsten S, Stephan M. Postnatal experiences influence the behavior in adult male and female Fischer and Lewis rats. *Int J Dev Neurosci* 2010;28(7):561-571

Stephan M, Radicke A, Leutloff S, Schmiedl A, Pabst R, von Hörsten S, Dettmer S, Lotz J, Nave H. Dipeptidyl peptidase IV (DPP4)-deficiency attenuates diet-induced obesity in rats: possible implications for the hypothalamic neuropeptidergic system. *Behav Brain Res* 2011;216(2):712-718

Zidan M, Pabst R. The microanatomy of the palatine tonsils of the buffalo (*Bos bubalus*). *Vet Immunol Immunopathol* 2011;139(2-4):83-89

Zidan M, Pabst R. Histology of hemal nodes of the water buffalo (*Bos bubalus*). *Cell Tissue Res* 2010;340(3):491-496

Übersichtsarbeiten

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

Abstracts

2010 wurden 12 Abstracts publiziert.

Promotionen

Jurawitz, Marie Charlot (Dr. med.): Leukozyten und regulatorische T-Zellen im Rattenasthma-Modell: Einfluss der mehrfachen Provokationen und Statin.

Mazzegga, Mirjam (Dr. med.): Einfluss von Fe-gamma Rezeptoren auf die Antigenpräsentation von dendritischen Zellen bei der pulmonalen, allergischen Entzündungsreaktion.

Hahn, Anika; Promotion (Dr. med.): Mesenteric lymph nodes are not required for an intestinal IgA response to cholera toxin.

Institut für Neuroanatomie

■ Direktor: Prof. Dr. Claudia Grothe

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

Forschungsprofil

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

Forschungsprojekte

Tissue engineering peripherer Nerven: Entwicklung innovativer Nerventransplantate zur Rekonstruktion peripherer Nerven

Nach einem Durchtrennungstrauma im Nervensystem ist das Längenwachstum von Nervenfasern (Axonen) essentiell für die Wiederherstellung funktioneller Kontakte zwischen Nervenzellen (Neuronen) und dem Zielgewebe. Im peripheren Nervensystem, anders als im zentralen Nervensystem, können Regenerationsprozesse, in Abhängigkeit von der räumlichen Ausdehnung der Defekte, erfolgreich ablaufen. Dabei liegt der Unterschied in der Regenerationsfähigkeit nicht allein in den verletzten Nervenfasern selbst, sondern auch in der, im peripheren und zentralen Nervensystem, sehr unterschiedlichen zellulären und molekularen Umgebung begründet. Der klinische Goldstandard zur Überbrückung großer Defektstrecken in peripheren Nerven (20 mm oder mehr beim Menschen), ist die Verwendung eines autologen sensiblen Nerventransplantates, das meist aus den, in den Unterschenkeln verlaufenden, Nervi surales der Patienten gewonnen wird. Leider ist aber, vor allem bei ausgedehnten Nervenverletzungen (z.B. Verletzungen des Arm-Nerven-Geflechtes), die Verfügbarkeit autologen Nervengewebes häufig nicht vollständig bedarfsdeckend. Außerdem ist, selbst bei bestmöglichem Ausgang, das Ausmaß der funktionellen Wiederherstellung nach Autotransplantation häufig insuffizient.

Daher erfordert eine optimierte Behandlung zur Verbesserung der peripheren Nervenregeneration nach Rekonstruktion großer Nervenunterbrechungen innovative Konzepte im Sinne des „Tissue engineering“. Das Tissue engineering verbindet die Verwendung von biomedizinischen Materialien und die Transplantation von Zellen zum Ersatz von verletztem Gewebe. Für die Rekonstruktion peripherer Nerven werden schlauchförmige Transplantate benötigt, die, zwischen getrennte Nervenstümpfe eingenäht, den sie durchwachsenden, regenerierenden Nervenfasern den Anschluss an den abgetrennten Nervenstumpf ermöglichen können. Die verwendeten Biomaterialien sollten darüber hinaus mit regenerationsfördernden Substanzen dekoriert werden können oder solche freisetzen. Die Besiedlung biosynthetischer Nerventransplantate mit gentechnisch veränderten Zellen bietet zudem die Möglichkeit, gentherapeutische Maßnahmen in der peripheren Nervenrekonstruktion und -regeneration anzuwenden. Ein „intelligentes“ Nerventransplantat

sollte nicht nur wiederauswachsenden Nervenfasern als richtungsgebende Leitstruktur dienen, es sollte vielmehr den Regenerationsprozess beschleunigen und synchronisieren.

Unsere Arbeitsgruppe bearbeitet seit einigen Jahren Fragestellungen zur Förderung der peripheren Nervenregeneration. Wir haben Protokolle etabliert und grundlegende in vivo Experimente durchgeführt, auf deren Basis die Transplantation von in vitro gentechnisch veränderten, autologen adulten Schwann-Zellen in verschiedene Spezies (Ratte, Hund, Mensch) möglich wird (z.B.; Haastert K et al., 2007, Nat Protoc 2:99-104 und Schmitte et al., 2010, J Neurosci Methods 186:202-8).

Im Ratten-Modell konnten wir darüber hinaus zeigen, dass die Überbrückung eines 10-15 mm großen Nervendefektes mit Silikon-Röhrchen dann zu einer sehr guten Wiederherstellung der geweblichen Kontinuität des betroffenen Nervens und einer weitreichenden Myelinisierung regenerierter Axone führt, wenn zeitgleich gentechnisch veränderte Schwann-Zellen transplantiert wurden, die Fibroblastenwachstumsfaktor - 2 (FGF-2) überexprimierten. Dies gilt insbesondere für Schwann-Zellen, welche die höhermolekularen Isoformen von FGF-2, FGF-2-21/23kD, überexprimieren (Haastert et al., 2006 Neurobiol Dis 21:138-53 und Haastert et al., 2008, Neurosci Lett 443:179-83).

Da aber in den oben genannten Untersuchungen die funktionelle Wiederherstellung der Nervenfunktion nur unzureichend blieb, haben wir die Rekonstruktion einer langstreckigen Nervenlücke mittels Autotransplantat oder Schwann-Zell-gefüllten Silikonröhrchen mit der intraoperativen elektrischen Stimulation des proximalen Nervenstumpfes kombiniert. Wie zuvor für kurze Defektstrecken, konnten wir in diesen Untersuchungen zeigen, dass eine solche physikalische Zusatzbehandlung die axonale und funktionelle Regeneration über lange Defektstrecken (13 mm in Nervus ischiadicus der Ratte) unterstützt (Haastert-Talini et al., 2011, J Neurotrauma Jan 25. [Epub ahead of print]).

Auch die Frage, welches Biomaterial für die Herstellung peripherer Nerventransplantate geeignet sein kann, wurde in jüngeren Studien adressiert. Wir haben exogene Polysialinsäure (PolySia) als mögliches Basismaterial in tubulären Nerventransplantaten mit der Schwann-Zell-Ersatztherapie kombiniert und zunächst gezeigt, dass PolySia keine negativen Effekte auf das Überleben transplantierte Schwann-Zellen und die periphere Nervenregeneration hat. Vielmehr zeigte sich ein förderlicher Effekt auf die axonale Regeneration (Haastert-Talini et al., 2010, Tissue Eng Part A 16:3085-98). Zukünftige Studien mit immobilisierter PolySia, z. B. als Baustein von Nanofasern im Inneren tubulärer Nerventransplantate werden zeigen, ob PolySia tatsächlich ein geeignetes Basismaterial sein kann.

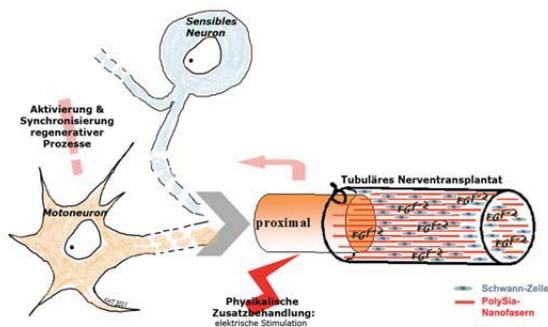


Abb. 1: Die Regenerationsprozesse in sensiblen und motorischen Neuronen, deren periphere Axone durchtrennt wurden, müssen zur Wiederherstellung langstreckiger Nervendefekte verstärkt und gelenkt werden. Dazu kann ein tubuläres Nerventransplantat aus geeigneten Biomaterialien in die Defektstrecke eingebracht werden. Dieses biodegradierbare Gerüst dient der Ansiedlung von therapeutischen Schwann Zellen, die zum Beispiel FGF-2 als regenerationsfördernde Substanz freisetzen. Die innere Ausgestaltung des Containers mit Nanofasern aus PolySia bietet den regenerierenden Fasern eine Leitstruktur und beschleunigt bestenfalls ihr Wachstum. Die zusätzliche elektrische Stimulation des proximalen Nervenstumpfes dient der verstärkten Aktivierung und Synchronisation regenerativer Prozesse in allen verletzten Neuronen zum Zeitpunkt der Rekonstruktion der Nervenlücke. Zukünftige Projekte befassen sich mit den Fragen, welche weiteren regenerationsfördernden Substanzen in die Nerventransplantate eingebracht werden sollten und welche Biomaterialien am besten geeignet sind, die äußere Hülle der Transplante zu bilden.

Damit lässt sich der konzeptionelle Rahmen („Tissue engineering“ peripherer Nerven) dieses Forschungsschwerpunktes des Institutes für Neuroanatomie mit dem folgenden Schema zusammenfassend darstellen:

■ Projektleitung: Haastert-Talini, Kirsten (PD Dr.), Grothe, Claudia (Prof. Dr.); Förderung: Stiftung Sibylle Assmus: Förderpreis Neuroregeneration, Internationale Stiftung Neurobionik, DFG-Forschergruppe FOR-548/24-1

Weitere Forschungsprojekte

Etablierung Polysialinsäure-basierter Gerüste als Nervenimplantate - in vitro Evaluierung

■ Projektleitung: Grothe, Claudia (Prof. Dr.); Förderung: DFG-Forschergruppe FOR-548/20-3

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

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

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

■ Projektleitung: Grothe, Claudia (Prof. Dr.); Förderung: MWK-Graduiertenförderung durch das ZSN Hannover

Morphometrische und funktionelle Untersuchungen an Polysialinsäure-Mausmutanten nach peripherer Nervenläsion

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

Entwicklung einer Therapie der Spinalen Muskelatrophie durch Inhibition der Rho-Kinase

■ Projektleitung: Claus, Peter (Prof. Dr.); Förderung: Philipp & Freunde - SMA Deutschland e.V.

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

■ Projektleitung: Grothe, Claudia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM)

Originalpublikationen

Haastert K, Joswig H, Jäschke KA, Samii M, Grothe C. Nerve repair by end-to-side nerve coaptation: histologic and morphometric evaluation of axonal origin in a rat sciatic nerve model. *Neurosurgery* 2010;66(3):567-76; discussion 576-7

Haastert-Talini K, Schaper-Rinkel J, Schmitte R, Bastian R, Mühlhoff M, Schwarzer D, Draeger G, Su Y, Scheper T, Gerardy-Schahn R, Grothe C. In Vivo Evaluation of Polysialic Acid as Part of Tissue-Engineered Nerve Transplants. *Tissue Eng Part A* 2010;16(10):3085-3098

Jungnickel J, Kalve I, Reimers L, Nobre A, Wesemann M, Ratzka A, Halfer N, Lindemann C, Schwabe K, Tollner K, Gernert M, Grothe C. Topology of intrastriatal dopaminergic grafts determines functional and emotional outcome in neurotoxin-lesioned rats. *Behav Brain Res* 2010;216(1):129-135

Nobre A, Kalve I, Cesnulevicius K, Rangancokova D, Ratzka A, Halfer N, Wesemann M, Krampfl K, Claus P, Grothe C. Characterization and differentiation potential of rat ventral mesencephalic neuronal progenitor cells immortalized with SV40 large T antigen. *Cell Tissue Res* 2010;340(1):29-43

Ratzka A, Mundlos S, Vorkamp A. Expression patterns of sulfatase genes in the developing mouse embryo. *Dev Dyn* 2010;239(6):1779-1788

Steinhaus S, Stark Y, Bruns S, Haile Y, Scheper T, Grothe C, Behrens P. Polysialic acid immobilized on silanized glass surfaces: a test case for its use as a biomaterial for nerve regeneration. *J Mater Sci Mater Med* 2010;21(4):1371-1378

Übersichtsarbeiten

Haastert-Talini K. Gene therapy approaches for neuroregeneration. *Curr Gene Ther* 2011;11(2):74

Buchbeiträge, Monografien

Haastert-Talini K. „Experimental approaches on tissue engineering repair of peripheral nerve gaps“. In: Fonseca DJ, Martins JL. [Hrsg.]: *The sciatic nerve : blocks, injuries, and regeneration*. Hauppauge, N.Y.: Nova Science, 2011.

Abstracts

2010 wurden 13 Abstracts publiziert.

Promotionen

Nölle, Anna (Dr. rer. nat.): Einfluß von SMN auf den Rho-Kinase Weg und axonale SMN-Proteinkomplexe.

Kreth, Janett (geb. Schaper-Rinkel) (Dr. rer. nat.): Förderung der peripheren Nervenregeneration durch „Tissue engineering“ - In vivo-Applikation von PolySia-basierten Biomaterialien.

Baillot, Gunther (Dr. med.): Einfluß von Fibroblastenwachstumsfaktor - 2 (FGF-2) und dem Survival of Motoneuron-Protein (SMN) auf die Genexpression.

Konitzer, Jens (Dr. med.): Die Beeinflussung der peripheren Nervenregeneration durch Überexpression von Fibroblastenwachstumsfaktor - 2 im Mausmodell.

Joswig, Holger (Dr. med.): End-zu-End- versus End-zu-Seit-Anastomose: Histologische und morphometrische Untersuchung der Regeneration durchtrennter peripherer Nerven im Rattenmodell.

Jäschke, Katharina-Anna (Dr. med.): Untersuchung zur Qualität der peripheren Nervenregeneration in zwei Rekonstruktionsmodellen: Bihybride Anastomose und End-zu-Seit-Koaptation.

Korte, Nele (Dr. med. vet.): Periphere Nervenregeneration über große Defektstrecken in der Ratte: Untersuchungen des therapeutischen Einflusses der intraoperativen Elektrostimulation nach Autotransplantation und Etablierung der elektrodiagnostischen Verlaufsuntersuchung.

Diplome

Förthmann, Benjamin (Dipl.-Biochem.): Nukleare Funktionen des Fibroblastenwachstumsfaktors - 2 (FGF-2).

Hensel, Niko (Dipl.-Biochem.): Neuronale Differenzierung und Dysregulation von messenger RNAs bei der Spinalen Muskelatrophie.

Stipendien

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

Kalve, Ieva (Ärzt): MWK-Graduiertenförderung durch das ZSN Hannover.

Nölle, Anna (Dipl.-Biol.): Reisestipendium der Initiative SMA.

Baron, Olga (Dipl.-Biol.): Reisestipendium der GlaxoSmithKline-Stiftung.

Hettwer, Timo (cand. med.): Structmed MHH.

Wissenschaftspreise

Haastert-Talini, Kirsten (PD Dr.): Förderpreis zur Unterstützung wissenschaftlicher Arbeiten auf dem Gebiet der Neuroregeneration der Stiftung Sibylle Assmus in Kooperation mit dem NervClub.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Grothe, Claudia (Prof. Dr.): Mitglied im Kuratorium der Stiftung Sibylle Assmus; gutachterliche Tätigkeiten für Forschungsförderung (z. B. VolkswagenStiftung; Fachausschuss Lebenswissenschaften im Elitenetzwerk Bayern, Elitestudiengang „Experimental and Clinical Neurosciences“); Gutachter für diverse Fachjournale.

Claus, Peter (Prof. Dr.): Gutachter für die DFG und andere Organisationen der Forschungsförderung; gutachterliche Tätigkeiten für diverse Fachjournale.

Haastert-Talini, Kirsten (PD Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für Forschungsförderung und 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 fluoreszenz- mikroskopische und elektronenmikroskopische Methoden eingesetzt.

Forschungsprojekte

Molekularer Mechanismus der Fc-Rezeptor vermittelten Phagozytose in Makrophagen

Makrophagen sind Zellen des Immunsystems, die eine zentrale Rolle sowohl in der angeborenen wie der adaptiven Immunantwort gegen Infektionen spielen. Sie können z. B. Bakterien oder Teile virusinfizierter Zellen aufnehmen und verdauen. Auf diese Weise beseitigen sie nicht nur die Krankheitserreger, sondern präsentieren auch Antigene auf ihrer Oberfläche und lösen dadurch eine adaptive Immunantwort aus.

Damit gehören die Makrophagen zu den sogenannten professionellen Phagozyten, wie auch neutrophile Granulozyten und dendritische Zellen. Phagozytose ist eine spezielle Form der Endozytose, bei der Partikel in die Zelle aufgenommen werden, die größer als 0,2 μm sind und im Lichtmikroskop sichtbar sind.

Makrophagen können Partikel erkennen, die durch an die Oberfläche gebundene Antikörper als fremd oder infiziert gekennzeichnet sind. Sie nutzen dazu den Fc-Rezeptor auf ihrer Oberfläche, der die konstante Domäne von Antikörpern (Fc-Domäne) erkennt. Wie bei einem Reißverschluss verzahnen sich Fc-Rezeptor und Antikörper, so dass die Plasmamembran des Makrophagen das phagozytierte Partikel umhüllt. Das bezeichnet man als Fc-Rezeptor vermittelte Phagozytose. Nach Fusion der Plasmamembran wird das membranumhüllte Partikel ins Zytoplasma aufgenommen. Ein Phagosom ist entstanden. Das Phagosom reift durch Im- und Export von Membrankomponenten schließlich zu einem Phagolysosom, dessen Inhalt durch lysosomale Enzyme abgebaut wird.

Der molekulare Mechanismus zur Bildung eines Phagosoms unterscheidet sich grundsätzlich von anderen Endozytoseformen und benötigt als wesentliche Komponente das Zytoskelettprotein Aktin. Die am besten untersuchte Form der Endozytose wird charakterisiert durch das Protein Clathrin, das wie ein Gerüst von der zytosolischen Seite die Membran eines sich bildenden Endozytosevesikel umhüllt. Diesen Mechanismus benutzen Zellen für notwendige Funktionen des Zellstoffwechsels wie z. B. die Aufnahme von Eisen oder Cholesterin. Die dabei entstehenden Vesikel

sind wesentlich kleiner als Phagosomen.

Clathrin selbst kann aber nicht an Membranen binden. Dazu benötigt es Adaptorproteine, die einerseits an Membranen andererseits Clathrin binden können, und so die Interaktion des Clathrin mit der Membran vermitteln. Diese Adaptoren sind Proteinkomplexe mit einem kompakten Rumpf, der Membranproteine und -lipide bindet, und zwei Anhängen, die Clathrin binden. Es gibt verschiedene Adaptoren (AP-1 und AP-2). AP-2 z. B. fungiert bei der Clathrin vermittelten Endozytose an der Plasmamembran, während AP-1 eine Rolle spielt bei der Clathrin vermittelten Bildung von Transportvesikel am Trans-Golgi-Netzwerk.

Bislang war man der Meinung, dass Clathrin und seine Bindungspartner keine Funktion bei der Fc-Rezeptor vermittelten Phagozytose haben. Dieses Modell wurde durch neuere Experimente der Arbeitsgruppe um Florence Niedergang in Frage gestellt. Bei der Phagozytose in professionellen Phagozyten wird AP-1, aber kein Clathrin, benötigt. Während sich das Phagosom bildet, wird in diesen Zellen AP-1 ohne Clathrin zu den Phagosomen rekrutiert. Im Gegensatz dazu wurde AP-2, der Adaptor an der Plasmamembran, nicht rekrutiert.

Diese Arbeit bildete den Ausgangspunkt für unsere eigenen Untersuchungen, die die Strucmed-Studenten Matthias Fett und Tobias Geßler durchgeführt haben. Zur Untersuchung der Fc-Rezeptor vermittelten Phagozytose in Makrophagen haben wir ein experimentelles Testsystem mit der Monozytenzelllinie THP1 etabliert. Durch Inkubation mit Phorbol-12-myristat-13-acetat differenzieren sich diese Zellen zu Makrophagen. Den Zellen werden magnetische bzw. fluoreszierende Partikel mit 2 µm Durchmesser angeboten, die mit Antikörpern beschichtet wurden. Der Fc-Rezeptor erkennt diese Antikörper, die Partikel werden von den Makrophagen phagozytiert und anschließend können biochemische oder licht- bzw. elektronenmikroskopische Experimente durchgeführt werden. Mit Hilfe dieses Systems haben wir das Phagosomen-assoziierte AP-1 biochemisch isoliert und konnten zeigen, dass die fehlende Clathrin-Interaktion nicht auf eine proteolytische Spaltung des Proteinkomplexes zurückgeht. Immunfluoreszenzmikroskopie bestätigte, dass AP-1, nicht jedoch AP-2 oder Clathrin, an Phagosomen rekrutiert wird. Bei der Untersuchung weiterer mit Clathrin assoziierter Proteine konnten wir nachweisen, dass das Clathrin-Ortholog (CHC22) in Makrophagen exprimiert wird und an Phagosomen lokalisiert ist. Bislang glaubte man, dass CHC22 nur in Muskelzellen vorkommt. Seine Funktion ist unbekannt.

Ersetzt also CHC22 Clathrin am Phagosomen-assoziierten AP-1? Das scheint nicht der Fall zu sein, da CHC22 und AP-1 positive Strukturen nicht überlappen (Abbildung 1A). Um die zeitliche Abfolge der Rekrutierung der beiden Proteine genauer zu untersuchen, haben wir unseren Phagozytostest verfeinert und können nun vier Stadien unterscheiden: 1. Bindung des Partikels an die Plasmamembran; 2. Rekrutierung von Aktin und Bildung des Phagozytosebechers; 3. Schließen des Phagozytosebechers; 4. Entfernen des Aktinraums und Internalisierung des Phagosoms. Durch Fluoreszenzmikroskopie konnten wir zeigen, dass AP-1 und CHC22 während der ersten drei Stadien an zwei verschiedenen Membrankompartimenten zur Membran des Phagozytosebechers rekrutiert werden. Stadium 4 war nicht markiert. Daraus schließen wir, dass die AP-1 und CHC22-positiven Strukturen an der Bildung des Phagozytosebechers und nicht an der Reifung des Phagosoms beteiligt sind. Durch Immunelektronenmikroskopie (Abbildung 1B) konnten wir zeigen, dass AP-1 und CHC22 nicht an die begrenzende Membran des Phagosoms binden, sondern sich an Membranen befinden, die bis etwa 250 nm an die Phagosomenmembran heranreichen.

Welche Funktion haben diese Membranen? Wir vermuten, dass die AP-1 und CHC22 positiven Kompartimente Membranbestandteile für den wachsenden Phagozytosebecher liefern. Theoretisch benötigt ein Phagosom mit einem Durchmesser von 2 µm die Membranoberfläche von mehr als 400 kugelförmigen Vesikeln mit einem Durchmesser von 100 nm, was dem durchschnittlichen Durchmesser Clathrin-behüllter Vesikel entspricht. AP-1 bzw. CHC22 positive Vesikel müssten mit der Membran des Phagozytosebechers verschmelzen. Dazu ist es notwendig, dass die Hüllen aus AP-1 bzw. CHC22 von der Vesikelmembran abfallen. Da würde erklären, warum wir im direkten Umkreis des Phagosoms kein AP-1 oder CHC22 nachweisen können. Da diese Vesikel unterschiedliche Hüllproteine tragen, liegt die Vermutung nahe, dass sie unterschiedlichen Ursprungs sind und unterschiedliche Membranzusammensetzung und Funktionen haben. Das wollen wir in zukünftigen Experimenten aufklären.

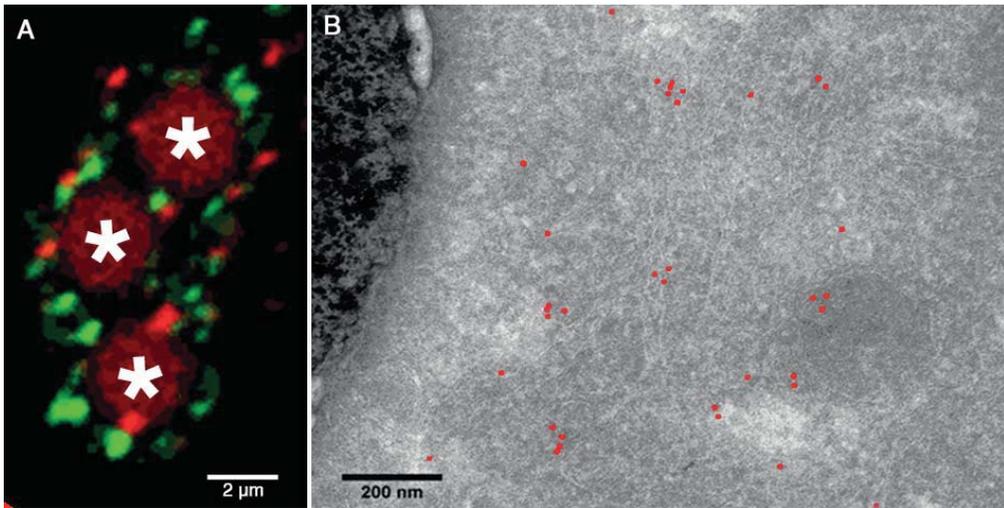


Abb. 1: Mikroskopische Untersuchungen an Makrophagen nach Fc-Rezeptor vermittelter Phagozytose von 2 µm großen Partikeln. (A) Fluoreszenzmikroskopie: Gefärbt wurden die Proteine AP-1 (rot) und CHC22 (grün). Die Färbungen überlappen nicht, was darauf hinweist, dass die beiden Proteine sich auf unterschiedlichen Membranen befinden. Phagozytierte Partikel: Dunkelrot, mit Stern markiert. (B) Immunelektronenmikroskopie mit Antikörpern gegen CHC22 und 10nm-Gold: Goldkolloide zeigen die Lokalisation von CHC22 an (rot markiert). CHC22 findet sich nicht an der begrenzenden Membran des Phagosoms (links, dunkle Struktur), sondern an Membranen, die bis etwa 250 nm an die Phagosomenmembran heranreichen.

■ Projektleitung: Bauerfeind, Rudolf (Dr. rer.nat.); Kooperationspartner: Brodsky, Frances (Prof. DPhil), UCSF, USA; Förderung: Strucmed MHH

Weitere Forschungsprojekte

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

■ Projektleitung: Bauerfeind, Rudolf (Dr. rer.nat.); Kooperationspartner: Sodeik, Beate (Prof. Dr.rer.nat.), Institut für Virologie, MHH; Förderung: DFG (SPP1175 - Dynamics of Cellular Membranes and their exploitation by viruses)

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

■ Projektleitung: Bauerfeind, Rudolf (Dr. rer.nat.); Kooperationspartner: Koszinowski, Ulrich (Prof. Dr. Dr.h.c.), Max von Pettenkofer-Institut, Ludwig-Maximilians-Universität München; Förderung: Beim Kooperationspartner

Quantifizierung der Nanopartikelverteilung in Polyurethankunststoffen zur Ermittlung geeigneter Medizinprodukte

■ Projektleitung: Brandes, Gudrun (Dr.med.); Kooperationspartner: Wagener, Philipp (Dr.-Ing.), Barcikowski, Stephan (Dr.-Ing.), Laser Zentrum Hannover; Förderung: DFG (SPP1327) und REBIRTH

Ultrastrukturelle Analyse der Freisetzung von Silber- und Kupfernanopartikeln aus Silikonen zur Entwicklung biokompatibler Implantate

■ Projektleitung: Brandes, Gudrun (Dr.med.); Kooperationspartner: Hahn, Anne (Dipl.-Ing.), Barcikowski, Stephan (Dr.-Ing.), Laser Zentrum Hannover; Förderung: TransRegio37 und REBIRTH

Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Biokompatibilität von Spinnenseide bei verschiedenen Wundheilungsmodellen

■ Projektleitung: Brandes, Gudrun (Dr.med.); Kooperationspartner: Allmeling, Christina, Vogt, Peter M. (Prof. Dr.med.); Förderung: Braukmann-Wittenberg Stiftung

Charakterisierung des Entwicklungspotentials von olfaktorischen neugeborenen Hüllzellen der Ratte in vitro und in situ

■ Projektleitung: Brandes, Gudrun (Dr.med.); Kooperationspartner: Wewetzer, Konstantin (Prof. Dr.hum.-biol), Baumgärtner, Wolfgang (Prof. Dr.vet.med.), Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover; Förderung: DFG

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

■ Projektleitung: Groos, Stephanie (Dr.med.); Kooperationspartner: Dannhauser, Philip (Dr.rer.nat.), Bargsten, Anna, Wittrock, Inga Mayte

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

■ Projektleitung: Lindner, Robert (Dr.rer.nat.); Förderung: Strucmed MHH

Oligomerisierungsabhängige Endozytosewege von MHC I-Molekülen in Fibroblasten

■ Projektleitung: Lindner, Robert (Dr.rer.nat.); Förderung: Strucmed MHH

Membrandomänen-abhängige Endozytose von MHC Molekülen in B-Lymphozyten

■ Projektleitung: Lindner, Robert (Dr.rer.nat.); Förderung: LOM

Detergenzresistente Membranen als Modelle für „lipid rafts“

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

Rekonstitution des Abschnürungsprozesses Clathrin-umhüllter Vesikel von künstlichen Liposomen

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

Elektronenmikroskopische Untersuchungen von 2-dimensionalen Clathrinnetzwerken auf planaren synthetischen Phospholipiddoppelschichten

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

Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Struktur der AAA-ATPase p618 des crenarcheal Acidianus Two-tailed Virus (ATV)

■ Projektleitung: Ungewickell, Ernst (Prof. Dr.rer.nat.)

Originalpublikationen

Happel CM, Klose C, Witton G, Angrisani GL, Wienecke S, Groos S, Bach FW, Bormann D, Männer J, Yelbuz TM. Non-destructive, high-resolution 3-dimensional visualization of a cardiac defect in the chick embryo resembling complex heart defect in humans using micro-computed tomography: double outlet right ventricle with left juxtaposition of atrial appendages. *Circulation* 2010;122(22):e561-4

Hoffmann A, Dannhauser PN, Groos S, Hinrichsen L, Curth U, Ungewickell EJ. A Comparison of GFP-Tagged Clathrin Light Chains with Fluorochromated Light Chains In Vivo and In Vitro. *Traffic* 2010;11(9):1129-1140

Kuhbier JW, Allmeling C, Reimers K, Hillmer A, Kasper C, Menger B, Brandes G, Guggenheim M, Vogt PM. Interactions between spider

silk and cells-NIH/3T3 fibroblasts seeded on miniature weaving frames. *PLoS One* 2010;5(8):e12032

van Barneveld A, Stanke F, Tamm S, Siebert B, Brandes G, Derichs N, Ballmann M, Junge S, Tümmler B. Functional analysis of F508del CFTR in native human colon. *Biochim Biophys Acta* 2010;1802(11):1062-1069

Abstracts

2010 wurden 7 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 Grundlagen von Bewegungs- und Transportprozessen im menschlichen Organismus sowie Erkrankungen durch Veränderungen in den für Bewegung und Transport verantwortlichen Motorproteinen. Motorproteine können unter Verbrauch von ATP Kräfte und Bewegungen zu erzeugen und sind für praktisch alle Formen von Bewegung in der belebten Welt verantwortlich. Dazu gehören intrazelluläre Transportprozesse, Formänderungen von Zellen sowie verschiedensten Formen der Fortbewegung von Zellen und Organismen. Diese vielfältigen Funktionen werden von drei große Familien von Motorproteinen erfüllt, von Myosinen, die mit Aktinfilamenten interagieren, sowie von Kinesinen und Dyneinen, die Kräfte und Bewegungen im Zusammenspiel mit Mikrotubuli erzeugen. Motorproteine sind in komplexen Strukturen wie Myofibrillen oder Flagellen organisiert, manche können aber auch als individuelle Moleküle agieren, wie beispielsweise bei intrazellulären Transportprozessen.

Die Bedeutung der Motorproteine wird durch die Vielzahl von Erkrankungen deutlich, die auf Veränderungen in Motorproteinen oder in modulierenden Proteinen zurückzuführen sind. Beispiele sind die Familiäre Hypertrophische Kardiomyopathie (HCM oder FHC), degenerative Erkrankungen der Motoneurone, die Alzheimer-Demenz oder die Metastasierung von Tumoren.

Ziele unserer Forschungsprojekte sind einerseits die molekularen Funktionsprinzipien der Motorproteine, d.h. wie beispielsweise die Erzeugung von Kräften und Bewegungen über strukturelle Umlagerungen und Verformungen in den Motorproteinen an die Hydrolyse von ATP gekoppelt sind. Zum anderen wollen wir aufklären, wie Mutationen in Motorproteinen, über veränderte Funktion zu Krankheitsbildern wie der familiären hypertrophischen Kardiomyopathie führen können. Gleichzeitig geben die primären funktionellen Auswirkungen solcher Mutationen Hinweise auf die funktionelle Bedeutung der einzelnen Strukturelemente der Motorproteine. Durch Einführen gezielter Veränderungen und Expression der veränderten Motorproteine in geeigneten Expressionssystemen, z.B. *E. coli*, *Dictyostelium discoideum* oder Insektenzellen, kann die funktionelle Relevanz der einzelnen Strukturelemente systematisch aufgeklärt werden. Andererseits können die primären funktionellen Auswirkungen angeborener Mutationen genutzt werden, um Ansatzpunkte für korrigierende pharmakologische Beeinflussung der primären Funktionsstörungen zu identifizieren. Die Erforschung funktioneller Auswirkungen kleinmolekularer Modulatoren auf die verschiedenen Motorproteine sind ein weiterer Schritt zur gezielten pharmakologischen Beeinflussung gestörter motiler Funktionen.

Diese Ziele erfordern ein breites experimentelles Spektrum. Entsprechend reicht das Methodenspektrum des Instituts von isolierten, nativen Kardiomyozyten und vereinfachten zellulären Systemen wie Muskelfasern oder isolierten Herzmuskelzellen, deren Membranen für direkten Zugang zu den kontraktilen Proteinen mittels Detergenzien entfernt werden, 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.

Forschungsprojekte

The motor mechanical properties of cytoplasmic dynein

In eukaryotic cells, cytoskeleton-based molecular motors perform a wide range of different functions, from cargo transport and cell signaling, to position and force sensing. These functions are executed in part through selective targeting of motors to the cargo. However, in terms of motor operation the functions are executed through four basic modes of motion: processive and non-processive movement, and travel in forward or reverse directions. For myosin and kinesin motors different operating modes are largely achieved through the use of multiple, slightly different isoforms. In contrast animal cells contain a very limited number of cytoplasmic dynein isoforms. Aside from axonemal transport a single type of motor domain performs nearly all of the cytoplasmic dynein related activities. Thus, a fundamental question in cell biology lies in understanding how the dynein motor activity is modulated to achieve multiple cellular tasks.

Isoform diversity in the dynein light, light intermediate, and intermediate chains is considered crucial to specify cargo targeting and it also provides a mechanism to regulate these interactions (Ha et al., 2008). However, the activity of the dynein motor itself is likely to be governed by additional constraints. One key function of cytoplasmic dynein is to power cargo transport over long distances. Here, processivity is required, if long distance transport is carried out by a single motor. On the other hand motor processivity is not required, if long distance transport is carried out by an ensemble of motor proteins. In either case processivity and/or motor activity must be switched off, when the target area is reached.

For a macromolecular machine the size and complexity of dynein, there are multiple possible mechanisms that could regulate motor activity, e.g., regulation of ATPase crossbridge cycle, load-dependency of ATPase activity, and cargo-induced motor activity. Dynein is a member of the AAA-domain proteins (ATPase associated with cellular activities). As a member of this protein family dynein has four conserved ATP binding sites. While AAA-domain-1 appears to be essential for ATP binding and -hydrolysis and force generation, the remaining three AAA-domains appear to act as modulator of the motor function.

Optical trap approach to study motor mechanics of cytoplasmic dynein

The development of optical trap technology has made it possible to study the motor mechanics at the level of a single molecule. Two assays have been developed: a single bead assay which is largely used for microtubule motors and a two bead dumbbell approach (Finer et al., *Nature*, 368: 113-119, 1994; Steffen et al., *PNAS*, 98: 14949-54, 2001; Fig. 1a) which is largely used to study actin-based motors. Because of certain constraints within the two assays, the single bead assay can only be used for processive motors and the two-bead dumbbell assay has only been used for actin-based motors.

In a single bead approach (Fig. 1a) the motor is attached to a bead which is held in a weak optical trap and then presented over a filament bound to the surface of a microscope flow chamber. Any effect of the motor on the trapped bead can then be detected only after the motor has overcome the compliance of the weak trap (Δx in Fig. 1b). Thus, the initial phase of the motor-filament interaction (such as the working stroke of a single motor domain) will not be detected.

In the 'dumbbell' arrangement (Fig. 1b) a filament is attached laterally to two derivatised latex beads, which are held in weak optical traps. The filament is stretched taut, and then presented over an immobilised motor protein. In this approach the physical properties of the filaments interconnecting the two beads becomes of critical importance. While an actin filament behaves more like a rope which easily bends at the point of contact with the beads, a microtubule behaves more like a stiff rod. Consequently, the bead-microtubule link has a high compliance and binding events of the motor protein are difficult to identify. To overcome this limitation we have developed a new approach by attaching one of the trapped beads at the minus-end of the microtubule, end-on, rather than laterally as in the conventional approach (Fig. 1c).

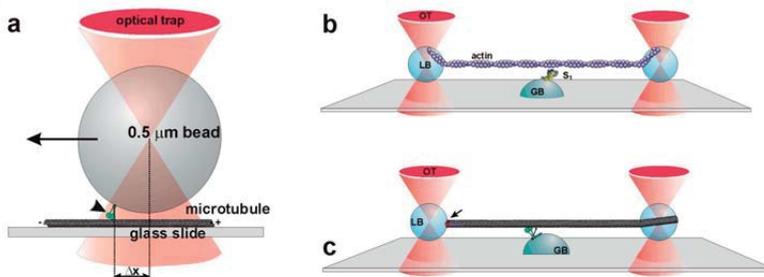


Fig. 1: Single bead versus dumbbell approach. (a) Single bead approach used to study processive motors. Microtubule, dynein, and bead are represented at nearly proportional size to each other emphasizing the limitation of this assay; that is (1) the initial stages of the dynein microtubule interaction will not be detectable and (2) the bead will come in close contact to the surface thereby influencing the motion of the bead. (b) Two bead actin filament dumbbell approach. (c) Microtubule dumbbell approach using an end-on bead link (left bead) and a lateral bead link (right bead). GB, glass bead; LB, latex bead; OT, optical trap; S1, myosin subfragment 1.

Switching between two modes of motion: processive and non-processive

In optical trap experiments cytoplasmic dynein can select between two modes of motion, processive and non-processive movement (Fig.2). At 100 μM Mg-ATP cytoplasmic dynein performed repeated processive walks up to a stall force of about 3-4 pN. During the processive runs the life time of steps increased with increasing opposing force generated by the optical trap (restoring force). While individual steps are not easily resolved at low restoring force due to the limited time resolution, we could clearly resolve individual 8 nm steps at higher restoring force. The 8 nm step correlates with the distance of the tubulin dimer repeat.

In contrast to what is expected for a processive motor governed by its duty ratio, processivity of cytoplasmic dynein was impaired at lower ATP concentration. Lowering ATP concentrations resulted (a) in an decrease of the stall force and (b) in an increasing prevalence of single binding events (Fig. 2b). At 1 μM ATP cytoplasmic dynein only performed discrete single binding events which could easily be identified by the reduction of the variance of the position of the trapped beads. At this low ATP concentration dynein behaved as a non-processive motor. However, processivity was again restored by adjusting the concentration of free Mg2+.

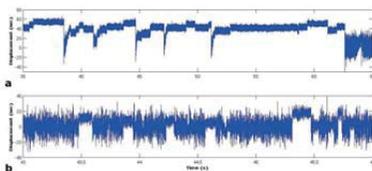


Fig. 2: Displacement record of a single cytoplasmic dynein in an optical trap. (a) processive movement of a single cytoplasmic dynein at 1 μM ATP and 0.1 mM Mg2+. (b) single binding events of cytoplasmic dynein at 1 μM ATP and 1 mM Mg2+.

■ Projektleitung: Steffen, Walter (PD Dr.); Kooperationspartner: Koonce, Mike (Dr.), Wadsworth Center, Albany, NY, USA; Kon, T (Dr.), University of Tokyo, Tokyo, Japan; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

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

■ Projektleitung: Brenner, Bernhard (Prof. Dr.), Kraft, Theresia (Prof. Dr.), Hodgkinson, Julie L. (Dr.); Kooperationspartner: Funari, Sergio (Dr.), HASYLAB, DESY, Hamburg; Förderung: DFG, HASYLAB (DESY)

Wirkungsmechanismen kleinmolekularer Hemmstoffe auf aktive Kräfte, Querbrückenstruktur und Querbrückenkinetik. Mechanische, röntgenstrukturanalytische und elektronenmikroskopische Untersuchungen

■ Projektleitung: Brenner, Bernhard (Prof. Dr.), Kraft, Theresia (Prof. Dr.), Hodgkinson, Julie L. (Dr.); Kooperationspartner: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.), Institut für Biophysikalische Chemie, MHH; Funari, Sergio (Dr.), HASYLAB, DESY, Hamburg; Förderung: DFG, HASYLAB (DESY)

3D Rekonstruktion der Motordomäne des muskulären Myosins mittels Elektronenmikroskopie und „single particle analysis“

■ Projektleitung: Hodgkinson, Julie L. (Dr.), Brenner, Bernhard (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Morris, Ed (Dr.), Institute of Cancer Research, London, UK

Charakterisierung prozessiver Myosine mittels TIRF-Mikroskopie und Laserfalle

■ Projektleitung: Brenner, Bernhard (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.), Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr.), Biophysikalische Chemie, MHH; Förderung: DFG (FOR629)

Familiäre hypertrophe Kardiomyopathie (HCM): Auswirkung von HCM-assoziierten Myosinmutationen auf den ATP-Umsatz. Analyse des ATP-Umsatzes am individuellen Myosinmolekül mittels TIRF-Mikroskopie

■ Projektleitung: Brenner, Bernhard (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kraft, Theresia (Prof. Dr.), Molekular- u. Zellphysiologie, MHH; Navarro-Lopez, Francesco (Prof. Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, Spanien; Förderung: StrucMed-Programm der MHH (K. Lambeck)

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, Theresia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Navarro-Lopez, Francesco (Prof. Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, Spanien; Öczelik, Cemil (Prof. Dr.), Charité, Berlin; McKenna, William (Prof. Dr.), The Heart Hospital, University College London, UK; Förderung: DFG

Funktionelle Auswirkung von HCM-assoziierten Myosinmutationen charakterisiert an einzelnen, permeabilisierten Kardiomyozyten aus dem explantierten Myokard transplanteder HCM-Patienten

■ Projektleitung: Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Van der Velden, Jolanda (Prof. Dr.), Freie Universität Amsterdam, Niederlande; Navarro-Lopez, Francesco (Prof. Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, Spanien; Förderung: DFG

Relative Quantifizierung des Anteils an wildtyp- und mutiertem β -kardialen Myosin auf mRNA- und Protein-Ebene in mykardialem Gewebe (Einzelzellen) und Soleusbiopsien von HCM-Patienten

■ Projektleitung: Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Pich, Andreas (Prof. Dr.), Toxikologie, MHH; Förderung: DFG

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

■ Projektleitung: Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Knöll, Ralf (Prof. Dr.), Imperial College London, UK

Auswirkung der Anreicherung von Phosphat auf Kraftentwicklung und Querbrückenkinetik einzelner, permeabilisierten Kardiomyozyten der Ratte sowie des gesunden und insuffizienten menschlichen Ventrikelmyokards

■ Projektleitung: Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Dos Remedios, Christobal (Prof. Dr.), University of

Sydney, Australien; Förderung: DFG

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

■ Projektleitung: Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Niederbichler, Andreas (Dr.), Klinik f. Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, MHH; Alekov, Alexi (Prof. Dr.) Institut für Neurophysiologie, MHH; Förderung: StrucMed-Programm der MHH (N. Mutig); DFG

Molekulare Grundlage der Funktionsweise von Myosin 2

■ Projektleitung: Steffen, Walter (PD Dr.); Kooperationspartner: Brenner, Bernhard (Prof. Dr.), Molekular- u. Zellphysiologie, MHH; Manstein, Dietmar (Prof. Dr.), Biophysikalische Chemie, MHH; Chantler, Peter (Prof. Dr.), Royal Veterinary School, London, UK.; Förderung: DFG (FOR629)

Charakterisierung der Motormechanik einzelner Dyneinmoleküle mit Hilfe der optischen Falle

■ Projektleitung: Steffen, Walter (PD Dr.); Kooperationspartner: Koonce, Mike (Dr.), Wadsworth Center, Albany, NY, USA; Kon, Takahide (Dr.), University of Tokyo, Tokyo, Japan; Förderung: DFG

Einflüsse des mit der Alzheimer-Krankheit assoziierten Tau Proteins auf die Kinesinfunktion

■ Projektleitung: Scholz, Tim (Dr.); Kooperationspartner: Mandelkow, Eckhard (Prof. Dr.), MPI-ASMB, Hamburg; Manstein, Dietmar (Prof. Dr.), Biophysikalische Chemie, MHH; Förderung: DFG ROR629

Klasse 1 Myosine als Regulatoren von Mikrotubulidynamik und Kinesinfunktion

■ Projektleitung: Scholz, Tim (Dr.); Kooperationspartner: Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr.), Biophysikalische Chemie, MHH; Förderung: DFG FOR629

Mechanische Charakterisierung einzelner Kinesinmoleküle mit dem Lateral Molecular Force Mikroskop und dem Photonischen Kraftmikroskop

■ Projektleitung: Scholz, Tim (Dr.); Kooperationspartner: Hörber, Heinrich (Prof. Dr.), Antognozzi Massimo (Dr.), University of Bristol, UK

Wirkungsmechanismen kleinmolekularer Hemmstoffe auf mitotische Kinesinmoleküle

■ Projektleitung: Scholz, Tim (Dr.); Kooperationspartner: Kirschning, Andreas (Prof. Dr.), Institut für Organische Chemie, LUH; Schmidt, Christoph (Prof. Dr.), Georg-August-Universität Göttingen

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

■ Projektleitung: Meißner, Joachim (Dr.), Gros, Gerolf (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Scheibe, Renate (Dr.), Physiologische Chemie, MHH; Umeda, Patrick (Dr.), Birmingham, USA; Chang, Kin-Chow (Prof. Dr.), Nottingham, UK; Kubis, Hans-Peter (Prof. Dr.), Bangor, UK.; Förderung: DFG

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

■ Projektleitung: Meißner, Joachim (Dr.), Gros, Gerolf (Prof. Dr.); Förderung: DFG

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

■ Projektleitung: Endeward, Volker (Dr.), Gros, Gerolf (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hedfalk, K., Göteborg, Schweden; Cartron, J.P., Paris, Frankreich; Förderung: DFG

CO₂-Permeabilität künstlicher Lipid-Bilayer-Membranen

■ Projektleitung: Endeward, Volker (Dr.), Gros, Gerolf (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Itel, F., Basel, Schweiz; Förderung: DFG

Milchsäuretransport an der Muskelzellmembran: Transportweg über die Oberflächenmembran und über die T-tubuläre Membran

■ Projektleitung: Endeward, Volker (Dr.), Gros, Gerolf (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Sly, W.S., St. Louis, USA; Förderung: DFG

Mechanismus der Interaktion des Anionenaustauschers AE1 und der cytosolischen Carboanhydrase II

■ Projektleitung: Endeward, Volker (Dr.), Gros, Gerolf (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Supuran, C., Florenz, Italien; Sly, W.S., St. Louis, USA; Alper, S., Boston, USA; Papadopoulos, S., Köln; Förderung: DFG

Originalpublikationen

Borchert B, Tripathi S, Francino A, Navarro-Lopez F, Kraft T. The left and right ventricle of a patient with a R723G mutation of the beta-myosin heavy chain and severe hypertrophic cardiomyopathy show no differences in the expression of myosin mRNA. *Cardiol J* 2010;17(5):518-522

Endeward V, Gros G, Jürgens KD. Significance of myoglobin as an oxygen store and oxygen transporter in the intermittently perfused human heart: a model study. *Cardiovasc Res* 2010;87(1):22-29

Gros G, Wittenberg BA, Jue T. Myoglobin's old and new clothes: from molecular structure to function in living cells. *J Exp Biol* 2010;213(Pt 16):2713-2725

Hallerdei J, Scheibe RJ, Parkkila S, Waheed A, Sly WS, Gros G, Wetzel P, Endeward V. T tubules and surface membranes provide equally effective pathways of carbonic anhydrase-facilitated lactic Acid transport in skeletal muscle. *PLoS One* 2010;5(12):e15137

Hanke N, Kubis HP, Scheibe RJ, Berthold-Losleben M, Hüsing O, Meissner JD, Gros G. Passive mechanical forces upregulate the fast myosin heavy chain IId/x via integrin and p38 MAP-Kinase activation in a primary muscle cell culture. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010;298(4):C910-C920

Niederbichler AD, Papst S, Claassen L, Jokuszies A, Ipaktchi K, Reimers K, Hirsch T, Steinstraesser L, Kraft T, Vogt PM. Burn-induced organ dysfunction: vagus nerve stimulation improves cardiac function. *Eplasty* 2010;10:e45

Radtke K, Kieneke D, Wolfstein A, Michael K, Steffen W, Scholz T, Karger A, Sodeik B. Plus- and minus-end directed microtubule motors bind simultaneously to herpes simplex virus capsids using different inner tegument structures. *PLoS Pathog* 2010;6(7):e1000991

Saari S, Hilvo M, Pan P, Gros G, Hanke N, Waheed A, Sly WS, Parkkila S. The most recently discovered carbonic anhydrase, CA XV, is expressed in the thick ascending limb of Henle and in the collecting ducts of mouse kidney. *PLoS One* 2010;5(3):e9624

ologische Aspekte. In: Müller-Wohlfahrt Hans-Wilhelm, Ueblicker Peter, Hänsel Lutz. [Hrsg.]: Muskelverletzungen im Sport : 48 Tabellen. Stuttgart u.a.: Thieme, 2010. S.56-85

Abstracts

2010 wurden 9 Abstracts publiziert.

Promotionen

Hufendiek, Karsten (Dr. rea. nat.): Die Differenzierungsleistung von primären Skelettmuskelzellen auf verschiedenen Substraten und unter elektrischer Stimulation.

List, Dejan, (geb. Vujevic)(Dr. med.): Familiäre Hypertrophe Cardiomyopathie – Funktionelle Charakterisierung zweier Punktmutationen in der schweren Kette des Myosins von Einzelfasern des humanen M. soleus.

Schweda, Aike Torben (Dr. rea. nat.): Mechano-chemische Kopplung von Myosin V.

Walter, Wilhelm (PhD): Two switches turn cytoplasmic dynein into an universal motor.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Brenner, Bernhard (Prof. Dr.): Gutachter für DFG, Medical Research Council UK, diverse Zeitschriften.

Kraft, Theresia (Prof. Dr.): Gutachter für DFG und diverse Zeitschriften.

Steffen, Walter (PD Dr.): Gutachter für diverse Zeitschriften.

Gros, Gerolf (Prof. Dr.): Gutachter für diverse Forschungsförderungs-Institutionen und Zeitschriften.

Meißner, Joachim (Dr.): Gutachter für diverse Zeitschriften.

Buchbeiträge, Monografien

Brenner B, Maassen N. Physiologische Grundlagen und sportphysi-

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 pathologische Prozesse in erblichen Formen von Schwerhörigkeit, Myotonie, Epilepsie oder Nierenfunktionsstörungen und in neurodegenerativen Erkrankungen.

Ein weiteres Themengebiet sind die 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

Molekulare Mechanismen und zelluläre Funktionen EAAT-assoziiertes Anionenkanäle

Neuronen kommunizieren über spezialisierte Zellkontakte - Synapsen - miteinander. Die Informationsübertragung an diesen Synapsen beginnt mit der Freisetzung des Neurotransmitters aus der präsynaptischen Nervenendigung, dieser diffundiert dann durch den synaptischen Spalt und führt durch Bindung an einen spezialisierten Rezeptor zur Erregung oder zur Inhibition der postsynaptischen Zelle. Glutamat ist der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter im zentralen Nervensystem des Menschen. Eine Voraussetzung für eine effektive und zeitlich genau gesteuerte synaptische Übertragung an glutaminergen Synapsen ist, dass Glutamat nach der Freisetzung wieder durch spezialisierte Transportprozesse aus dem synaptischen Spalt entfernt wird. Dies geschieht durch eine Klasse von Membranproteinen, „excitatory amino acid transporters“ (EAATs), die als gekoppelte Transporter Glutamat auch gegen seinen elektrochemischen Gradienten in Neuronen oder Gliazellen transportieren können.

EAATs sind nicht allein sekundär-aktive Glutamattransporter, sondern auch Anionenkanäle. Während des gekoppelten Transportes durchläuft der Transporter verschiedene Zustände, in denen ein Anionenkanal geöffnet werden kann. Da es eine Reihe von Glutamattransportern gibt, deren Transportrate so gering ist, dass sie nur unwesentlich zur Glutathomöostase beitragen können, kann man davon ausgehen, dass die Anionenkanalfunktion ein physiologisch bedeutsamer Prozess ist. Allerdings sind zurzeit weder die physiologische Aufgabe und die molekularen Mechanismen der Anionenkanalfunktion ausreichend verstanden.

Wir haben die Funktion einer neuronalen Isoform, EAAT4, und deren Modifikation durch eine Punktmutation, bei der an Position 117 ein hochkonserviertes Aspartat durch Alanin ersetzt ist, untersucht. WT und D117A EAAT4 wurden in Säugetierzellen exprimiert und durch elektrophysiologische Verfahren charakterisiert. D117A verändert die Zeit- und Spannungsabhängigkeit sowie die Substratabhängigkeit von EAAT4 Anionenströmen signifikant (Abb. 1). Während WT Anionenströme bei Spannungssprüngen auf positive Werte zeitabhängig kleiner werden, sieht man bei D117A EAAT4 eine zeitabhängige Zunahme. WT EAAT4 Anionenströme werden über den gesamten Spannungsbereich durch

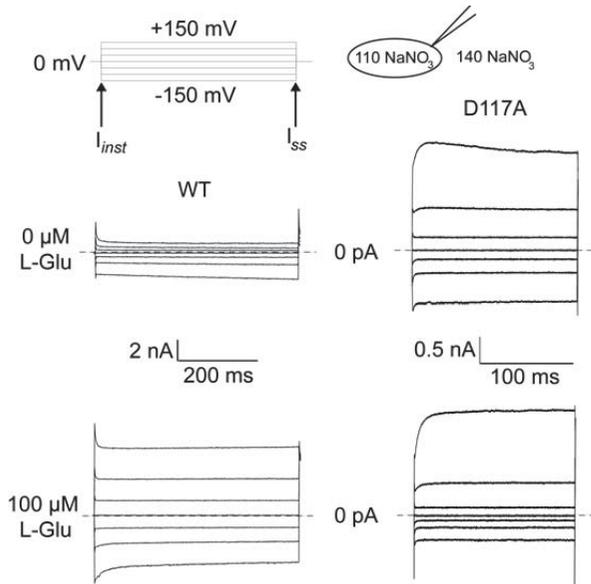


Abb. 1: Funktionelle Eigenschaften von WT und D117A EAAT4 Anionenkanälen. Während Glutamat die Stromamplitude von WT EAAT4 über den gesamten Spannungsbereich deutlich erhöht, wird die D117A EAAT4 Anionenstromamplitude in negativen Spannungen sogar reduziert.

Zugabe von Glutamat stimuliert. Im Gegensatz dazu führt ein solcher experimenteller Eingriff sogar zu einer Reduktion des D117A EAAT4 Anionenstromes (Abb. 1).

Die Anionentransportraten individueller EAAT4 Proteine sind zu klein, um direkt in Einzelkanalableitungen beobachtet zu werden. Wir haben daher das Verfahren der Rauschanalyse benutzt, um Transportraten individueller EAAT4 Anionenkanäle sowie ihre absolute Offenwahrscheinlichkeit zu timmen (Abb. 2). Hier wird aus dem Rauschen des Stromsignals, der Varianz der Stromamplitude, die Amplitude der zugrundeliegenden Einzelkanalöffnungen bestimmt. Die Anwendung dieses Verfahren erbrachte, dass D117A EAAT4 Anioneneinzelkanalstromamplituden reduziert. Während WT EAAT4 in symmetrisch NO₃- eine Einzelkanalleitfähigkeit von 1 pS aufweist, ist dieser Wert für D117A EAAT4 auf 0.6 pS reduziert. Darüber hinaus verändert D117A ebenfalls die Selektivität zwischen verschiedenen Anionen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass D117 im direkten Kontakt mit permeierenden Anionen steht.

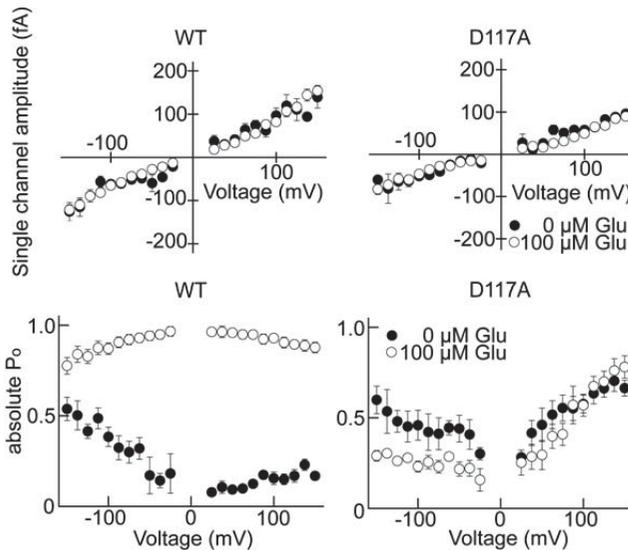


Abb. 2: Eigenschaften von einzelnen WT und D117A Anionenkanälen. D117A reduziert die Einzelkanal-amplitude und verändert die absolute Offenwahrscheinlichkeit über den gesamten Spannungsbereich.

D117A verändert damit sowohl die Anionenpermeation durch die Anionenpore als auch das Öffnen und Schließen des anionselektiven Kanals. Bislang war man immer davon ausgegangen, dass Öffnung und Schließung der EAAT4 Anionenpore strikt an Übergänge in dem Transportzyklus gekoppelt sind. D117A zeigt nun, dass Eigenschaften der Anionenpore derartige Übergänge modifizieren. Wir haben ein kinetisches Modell von EAATs entwickelt, um die Eigenschaften von WT und D117A EAAT4 zu quantifizieren (Abb. 3). In diesem durchläuft der Transporter verschiedene Zustände durch Assoziation und Dissoziation von Substraten sowie durch Translokationen von einer „outward facing“ zu einer „inward facing“ Konformation. Bestimmte Zustände sind mit einem geöffneten Anionenkanal assoziiert, andere dagegen nicht. Dieses Modell kann WT EAAT4 Anionenströme nur dann korrekt beschreiben, wenn der Transportzyklus nach Öffnung der Anionenpore nicht weiter voranschreitet. Darüber hinaus kann die alleinige Veränderung von Öffnungs- und Schließungsratenkonstanten die beobachtete Modifikation von EAAT4 durch D117A exakt vorhersagen.

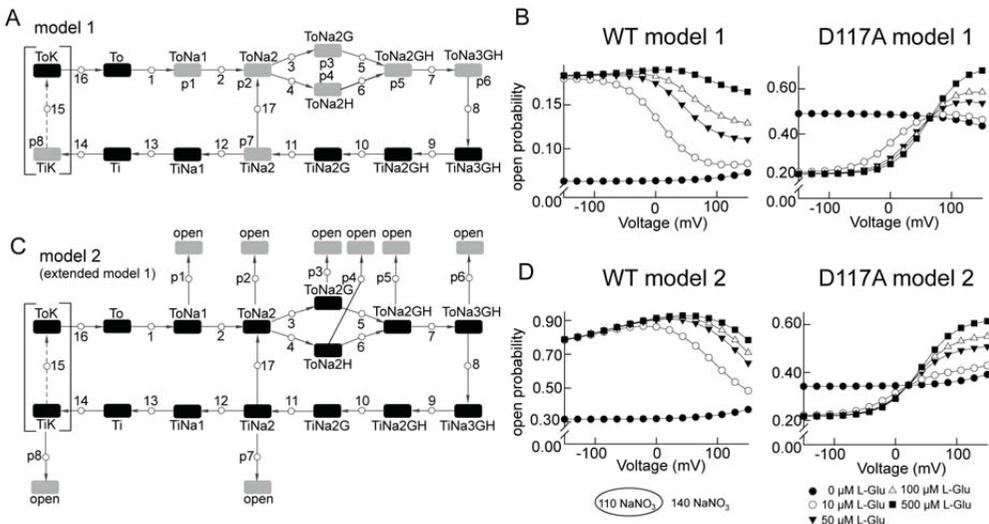


Abb. 3: Kinetische Modelle zur Beschreibung der EAAT4 Funktion. EAAT4 kann durch Assoziation/Dissoziation von Substraten sowie durch Konformationsänderungen verschiedene kinetische Zustände einnehmen. Einige davon sind mit einer offenen Ionenpore assoziiert. Dieses Modell erlaubt nur dann, die absoluten Offenwahrscheinlichkeiten von WT EAAT4 korrekt vorherzusagen, wenn der Transportzyklus mit Öffnung der Anionenpore anhält (Model 2). In diesem Modell kann alleine durch Änderung der Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen geschlossenenen und offenen Kanälen (p1 - p8) das Verhalten von D117A korrekt beschrieben werden.

Dieser Befund zeigt, dass EAAT4 jeweils nur einen seiner beiden Funktionszustände ausüben kann. Das Protein schaltet zwischen Transporter- und Kanalfunktion hin und her. Dieser Befund erklärt, warum bestimmte Isoformen hohe Glutamat-Transportraten und niedrige assoziierte Anionenströme aufweisen, andere dagegen kleine sekundär-aktive Transportraten und große Anionenströme. Darüber hinaus modifizieren Veränderungen in der Anionenpore Übergänge im Transportzyklus. Man könnte sich vorstellen, dass die Besetzung der Anionenpore mit Anionen das Umschalten in den Transporter-Modus verhindert.

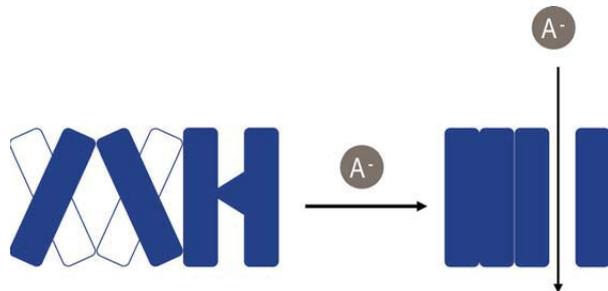


Abb. 4: EAAT4 schaltet zwischen zwei Zuständen hin- und her, er ist entweder gekoppelter Transporter oder Anionenkanal.

Kovermann P, Machtens JP, Ewers D, Fahlke Ch (2010). A conserved aspartate determines pore properties of anion channels associated with excitatory amino acid transporter 4 (EAAT4). *J Biol Chem.* 285, 23676-23686.

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

Weitere Forschungsprojekte

Funktion neuronaler Glutamat-Transporter

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

Molekulare Mechanismen von Cl⁻ Anionenkanälen und -Transportern

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

Pathophysiologie der Myotonia congenita

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

Funktion von multifunktionellen SLC26 Anionentransportern

■ Projektleitung: Christoph Fahlke (Prof. Dr.)

Molekulare Mechanismen der Regulation von spannungsabhängigen Kalziumkanälen durch zytosolische akzessorische Untereinheiten

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

Regulation serotonerger Signaltransduktion: Molekulare Mechanismen und Bedeutung von posttranslationaler Rezeptormodifikationen

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

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

■ Projektleitung: Evgeni Ponimaskin (Prof. Dr.)

Computational and experimental analysis of serotonin 5-HT_{1A} 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

Molekulare Funktion und zelluläre Aufgaben von Cl⁻ Anionenaustauschern

■ Projektleitung: Alexi Alekov (Jun.-Prof. Dr.)

Originalpublikationen

Cordeiro S, Seyler S, Stindl J, Milenkovic VM, Strauss O. Heat-sensitive TRPV channels in retinal pigment epithelial cells: regulation of VEGF-A secretion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(11):6001-6008

Cordeiro S, Strauss O. Expression of Orai genes and I(CRAC) activation in the human retinal pigment epithelium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249(1):47-54

Debata PR, Ranasinghe B, Berliner A, Curcio GM, Tantry SJ, Ponimaskin E, Banerjee P. Erk1/2-dependent phosphorylation of PKC α at threonine 638 in hippocampal 5-HT_{1A} receptor-mediated signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;397(3):401-406

Fahlke C. Chloride channels take center stage in a muscular drama. *J Gen Physiol* 2011;137(1):17-19

Fahlke C, Fischer M. Physiology and pathophysiology of Cl⁻-K⁺

barttin channels. *Frontiers in physiology* 2010;DOI: 10.3389/fphys.2010.00155

Fischer M, Janssen AG, Fahlke C. Barttin Activates Cl⁻-K Channel Function by Modulating Gating. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(8):1281-1289

Gonzalez-Gutierrez G, Miranda-Laferte E, Contreras G, Neely A, Hidalgo P. Swapping the I-II intracellular linker between L-type Ca_v1.2 and R-type Ca_v2.3 high-voltage gated calcium channels exchanges activation attributes. *Channels (Austin)* 2010;4(1):42-50

Guzman RE, Schwarz YN, Rettig J, Bruns D. SNARE force synchronizes synaptic vesicle fusion and controls the kinetics of quantal synaptic transmission. *J Neurosci* 2010;30(31):10272-10281

Hanke N, Kubis HP, Scheibe RJ, Berthold-Losleben M, Hüsing O, Meissner JD, Gros G. Passive mechanical forces upregulate the fast myosin heavy chain IId/x via integrin and p38 MAP-Kinase activation in a primary muscle cell culture. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010;298(4):C910-C920

Kovermann P, Machtens JP, Ewers D, Fahlke C. A Conserved Aspartate Determines Pore Properties of Anion Channels Associated with Excitatory Amino Acid Transporter 4 (EAAT4). *J Biol Chem* 2010;285(31):23676-23686

Leinenweber A, Machtens JP, Begemann B, Fahlke C. Regulation of glial glutamate transporters by carboxy-terminal domains. *J Biol Chem* 2011;286(3):1927-1937

Manzke T, Niebert M, Koch UR, Caley A, Vogelgesang S, Hülsmann S, Ponimaskin E, Müller U, Smart TG, Harvey RJ, Richter DW. Serotonin receptor 1A-modulated phosphorylation of glycine receptor alpha3 controls breathing in mice. *J Clin Invest* 2010;120(11):4118-4128

Nothmann D, Leinenweber A, Torres-Salazar D, Kovermann P, Hotzy J, Gameiro A, Grewer C, Fahlke C. Hetero-oligomerization of neuronal glutamate transporters. *J Biol Chem* 2011;286(5):3935-3943

Reichhart N, Milenkovic VM, Halsband CA, Cordeiro S, Strauss O. Effect of bestrophin-1 on L-type Ca²⁺ channel activity depends on the Ca²⁺ channel beta-subunit. *Exp Eye Res* 2010;91(5):630-639

Rizvanov AA, Guseva DS, Salafutdinov II, Kudryashova NV, Bashirov FV, Kiyasov AP, Yalvac ME, Gazizov IM, Kaligin MS, Sahin F, Mukhamedyarov MA, Palotas A, Islamov RR. Genetically modified human umbilical cord blood cells expressing vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor 2 differentiate into glial cells after transplantation into amyotrophic lateral sclerosis transgenic mice. *Exp Biol Med (Maywood)* 2011;236(1):91-98

Tumakaev RF, Guseva DS, Garaev RS. Dimethylphosphon restores functions of the injured spinal cord]. *Eksp Klin Farmakol* 2010;73(5):41-44

Woehler A, Wlodarczyk J, Neher E. Signal/noise analysis of FRET-based sensors. *Biophys J* 2010;99(7):2344-2354

Abstracts

2010 wurden 12 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Patricia Hidalgo (PD Dr. Universidad de Chile): Regulatory function of the auxiliary β -subunit of voltage-gate calcium channels.

Promotionen

Ariane Leinenweber (Dr.): Regulation of excitatory amino acid transporter 2 (EAAT2) by carboxy-terminal domains.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Fahlke, Christoph (Prof. Dr.): Associate Editor für *Frontiers in Membrane Physiology and Biophysics*, Gutachter für DFG und diverse Zeitschriften.

Ponimaskin, Evgeni (Prof. Dr.): Gutachter für DFG und diverse Zeitschriften.

Hidalgo, Patricia (PD Dr. Universidad de Chile): Gutachter für diverse Zeitschriften.

Alekov, Alexi (Jun.-Prof. Dr.): Editorial Board *Frontiers in Membrane Physiology and Biophysics*, 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.mh-hannover.de/bpc.html

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 vererbaren Erkrankungen, die durch die Mutation einzelner Motorproteine verursacht werden, zählen zum Beispiel der fortschreitende Untergang von Nervenzellen und Nervenzellkontakten bei der Alzheimer-Krankheit, zu hypo- oder hypertrophen Kardiomyopathien führende Störungen des Herz-Kreislaufsystems, verschiedenen Formen von Immunschwäche, Störungen der Sinnesorgane, die zu Blindheit und Taubheit führen, und das ungebremste Zellwachstum bei Krebs.

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 Proteindomänen, 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 und mit Hilfe der von Cyclin A:Cdk2: p27 gebildeten trimeren Komplexen (Kooperation mit Prof. Nisar Malek, Institut 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-Lebendzellmikroskopie, 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

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

Das Protein VASP (Vasodilator-stimulated phosphoprotein) wurde ursprünglich als Substrat der Kinase PKA in Thrombozyten identifiziert. Spätere Studien ergaben, dass es eine maßgebliche Rolle bei der Regulation der Dynamik des Aktinzy-

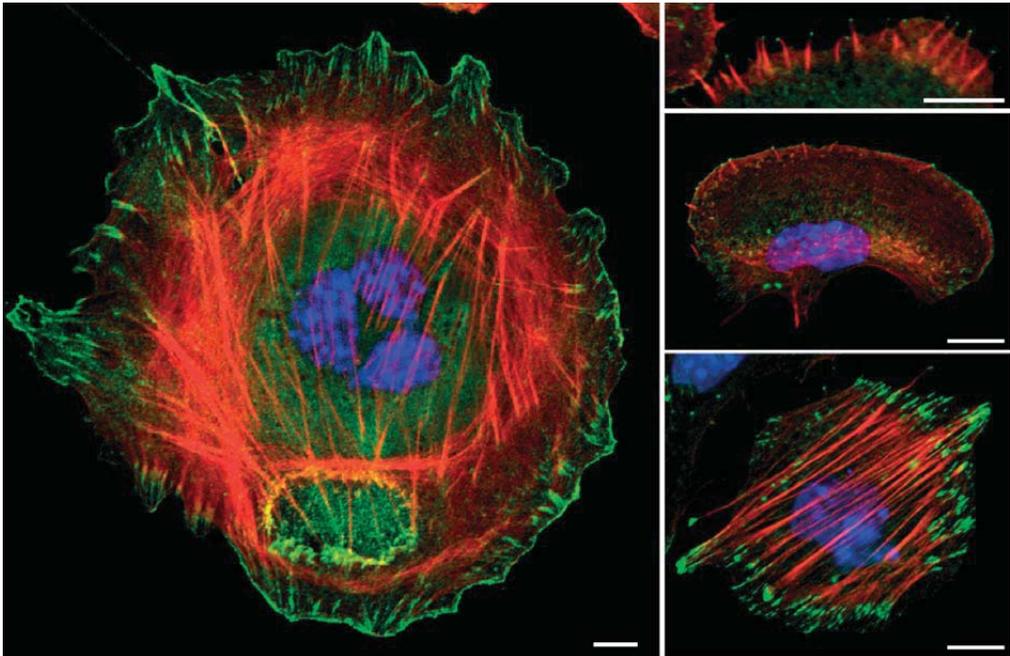


Abb.1: VASP akkumuliert in Regionen mit aktiver Aktindynamik. Lokalisation von endogenem VASP in einem NIH 3T3 Fibroblasten (links) und B16-F1 Melanoma Zellen (rechte Spalte). Die Zellen wurden nach der Fixierung mit anti-VASP Antikörpern angefärbt (grün). F-Aktin wurde mit Rhodamin-konjugiertem Phalloidin (rot) und die DNA in den Zellkernen mit TO-PRO-3 (blau) visualisiert. Konfokale Schnitte sind gezeigt. Die Balken entsprechen 10 μ m.

toskeletts spielt, wobei es sowohl an fokalen Kontakten als auch in der Front von Filopodien und Lamellipodien lokalisiert.

Die Proteine der Ena/VASP-Familie werden in allen motilen eukaryotischen Zellen exprimiert und sind in Prozesse wie Phagozytose, Zelladhäsion sowie Migration gesunder Zellen aber auch entarteter Zellen wie z.B bei der Metastasierung des Mamma-Karzinoms involviert. VASP ist aus einer N-terminalen EVH1-Domäne (Ena/VASP homology-Domain 1), einer Prolin-reichen Domäne (PRD) und einer C-terminalen EVH2-Domäne aufgebaut. Letztere vermittelt sowohl die Tetramerisierung des Proteins als auch die Interaktion mit G- und F-Aktin über WH2-artige G-undF-Aktin Bindungsstellen (GAB und FAB). Obwohl Ena/VASP Proteine bereits seit mehr als 2 Jahrzehnten bekannt sind, wurde der zugrundeliegende molekulare Mechanismus dieser wichtigen Proteine bei der Aktinpolymerisation bis vor kurzem noch sehr kontrovers diskutiert. Durch die Analyse des Wachstums einzelner Aktinfilamente mit in vitro TIRF-Mikroskopie und spektroskopische Methoden konnten wir nachweisen, dass verschiedene Ena/VASP Proteine aus Säugern und Dictyostelium (hVASP, EVL, Mena und DdVASP) die Elongationsrate von Aktinfilamenten in vitro aktiv beschleunigen – dies allerdings in sehr unterschiedlichem Maße. Während dieses Prozesses sind Ena/VASP Proteine jedoch nicht wie Formine dauerhaft mit dem schnell wachsenden Ende des Filaments verbunden. Stattdessen binden sie das Filamentende nur transient und transferieren ihre gebundenen Aktin Untereinheiten, während das Filamentende dann wieder spontan weiter elongiert werden kann. Aus diesem Grund kann unter diesen Bedingungen das Wachstum der Aktinfilamente in Gegenwart von Ena/VASP effizient durch „Capping“ Proteine (CP) terminiert werden. Besonders bemerkenswert war der Befund, dass das Clustering von VASP an Oberflächen zu prozessivem Filamentwachstum führt, welches dann seinerseits de facto nicht mehr durch CP inhibiert werden kann. Weiterführende Analysen ergaben, dass in erster Linie die WH2-artige GAB für die beschleunigte Aktinpolymerisation verantwortlich ist. Allerdings blieb zunächst unklar, warum Dictyostelium VASP im Gegensatz zu humanem VASP die Filamentelongation in vitro um das 5-fache

beschleunigte. Durch biochemisch/biophysikalische Analysen sowie TIRF Mikroskopie von VASP-Chimären konnten wir vor kurzem nachweisen, dass die unterschiedlichen Affinitäten der WH2-Motive für monomeres Aktin hauptsächlich für die unterschiedlichen Filamentelongationsraten verantwortlich sind. Aufgrund der hohen Aktinkonzentration von mehreren hundert μM in vivo ist aber davon auszugehen, dass die drei humanen Ena/VASP Proteine ebenfalls wirksame Filamentelongatoren sind. Nach Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten der Bindung von G-Aktin an die WH2-Motive von VASP durch Stopped-Flow Messungen konnte dann in Kooperation mit Prof. Richard Dickinson (University of Florida in Gainesville, USA) ein quantitatives mathematisches Modell formuliert werden, das den molekularen Mechanismus der Ena/VASP-vermittelten Aktinfilamentelongation unter „steady state“-Bedingungen beschreibt. Das Modell zeigt, dass das VASP-Tetramer eine seiner vier Polypeptidketten für die Anheftung an das Aktinfilament benutzt, während die anderen drei Untereinheiten mittels ihrer WH2-Motive monomeres Aktin an die Filamentspitze transportieren. Die Analyse experimenteller Daten mit dem Modell ergab bemerkenswerterweise, dass bei prozessivem VASP-vermitteltem Filamentwachstum an Oberflächen monomeres Aktin nicht mehr spontan in Filamente eingebaut werden kann. Im Gegensatz zum weit verbreiteten „Brownian Ratchet“-Modell, das aufgrund der Fluktuation zwischen Membran und Aktinfilamenten die passive Insertion von G-Aktin an die wachsenden Filamentenden postuliert, legen unsere Ergebnisse somit vielmehr nahe, dass das Filamentwachstum an Membranen in vivo überwiegend, wenn nicht gar ausschließlich, aktiv kontrolliert wird.

■ Projektleitung: Faix, Jan (PD Dr.); Kooperationspartner: Dickinson, Richard (Prof. Dr.), Biomedical Engineering, University of Florida in Gainesville, USA; Curth, Ute, (PD. Dr.), Strukturanalyse, MHH; Theresia, Stradal (Prof. Dr.), Zellbiologie, Universität Münster; Rottner, Klemens (Prof.), Genetik, Universität Bonn; Small, John Victor (Prof. Dr.), Institute of Molecular Biotechnology, Austrian Academy of Sciences, Wien; Förderung: DFG (FOR 629 „Molekulare Mechanismen zellulärer Motilität“)

Weitere Forschungsprojekte

Functional characterization of unconventional myosin motors

■ Projektleitung: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Buss, Folma (Dr.), Cambridge Institute for Medical Research, UK; 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

Characterization of the Actomyosin Binding Interface

■ Projektleitung: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: 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 (FOR 629 „Molekulare Mechanismen zellulärer Motilität“)

Molecular motors-based Nano Devices (MONAD)

■ 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; Förderung: EU

Zellzyklusabhängige Funktionen von Klasse-1 Myosinen

■ Projektleitung: Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Soldati, Thierry (Dr.), University of Geneva; Förderung: DFG (FOR 629 „Molekulare Mechanismen zellulärer Motilität“)

Basic Mechanisms of Tissue Formation (Rebirth)

■ Projektleitung: Reubold, Thomas (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.), Institut für Molekularbiologie; Gaestel, Matthias (Prof. Dr.), Institut für Physiologische Chemie; Brenner, Bernhard (Prof. Dr.), Institut für Molekular- und Zellphysiologie; Förderung: DFG (Rebirth)

Molekulare Charakterisierung der Diaphanous-verwandten Formine dDia1 und ForC aus Dictyostelium discoideum

■ Projektleitung: Faix, Jan (PD Dr.); Kooperationspartner: Witte, Gregor (Dr.), Genzentrum LMU München; Curth, Ute, (PD, Dr.), Strukturanalyse, MHH; Klemens (Prof. Dr.), Universität Bonn; Jänsch, Lothar (Dr.), HZI, Braunschweig; Theresia, Stradal (Prof. Dr.), Universität Münster; Rottner; Small, Victor (Prof. Dr.), IMBA, Wien; Förderung: DFG

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

■ Projektleitung: Faix, Jan (PD Dr.); Kooperationspartner: Goode, Bruce, (Prof. Dr.), Brandeis University, Boston, USA; Breitsprecher, Dennis (Dr.), Brandeis University, Boston, USA; Jänsch, Lothar (Dr.), HZI, Braunschweig; Small, Victor (Prof. Dr.), IMBA, Wien; 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

Wirkstoffe zur allosterischen Hemmung von humanem Myosin-1c

■ Projektleitung: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.), Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Buss, Folma (Dr.), Cambridge Institute for Medical Research, UK; Coluccio, Lynne M (Dr.), Boston Biomedical Research Institute, Boston, USA; Knölker, Hans-Joachim (Prof. Dr.), TU Dresden; Förderung: Fonds der Chemischen Industrie

Protein-Protein Wechselwirkungen an der bakteriellen Replikationsgabel

■ Projektleitung: Curth, Ute, (PD, Dr.); Kooperationspartner: Fedorov, Roman (Dr.), Strukturanalyse, MHH; Pich, Andreas (Prof. Dr.), Institut für Toxikologie, MHH; Schmieder, Peter (Dr.), Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie (FMP), Berlin

Control of cyto- and nucleoskeleton reorganizations in activated neutrophils and macrophages

■ Projektleitung: Korenbaum, Elena (Dr.); Kooperationspartner: Janciauskiene, Sabina (Prof. Dr.), Klinik für Pneumologie, MHH

Strukturelle und funktionelle Charakterisierung von Dynaminen und Dynamin-verwandten Proteinen

■ Projektleitung: Reubold, Thomas (Dr.); Kooperationspartner: Eschenburg, Susanne (Dr.), Strukturanalyse, MHH; Waldmann, Herbert (Prof. Dr.), MPI für molekulare Physiologie, Dortmund

Time-resolved UV-VIS absorption spectral studies of the photocycle kinetics of retinal proteins and phytochromes

■ Projektleitung: Chizhov, Igor (Dr.); Kooperationspartner: Gärtner, Wolfgang (Prof. Dr.), Max-Planck-Institut für Bioanorganische Chemie; Engelhard, Martin (Prof. Dr.) MPI für molekulare Physiologie, Dortmund; Förderung: MPG

Originalpublikationen

Dieckmann R, von Heyden Y, Kistler C, Gopaldass N, Hausherr S, Crawley SW, Schwarz EC, Diensthuber RP, Cote GP, Tsiavaliaris G, Soldati T. A myosin IK-Abp1-PakB circuit acts as a switch to regulate phagocytosis efficiency. *Mol Biol Cell* 2010;21(9):1505-1518

Hoffmann A, Dannhauser PN, Groos S, Hinrichsen L, Curth U, Ungewickell EJ. A Comparison of GFP-Tagged Clathrin Light Chains with Fluorochromated Light Chains In Vivo and In Vitro. *Traffic* 2010;11(9):1129-1140

Mondal S, Burgute B, Rieger D, Müller R, Rivero F, Faix J, Schleicher M, Noegel AA. Regulation of the actin cytoskeleton by an interaction of IQGAP related protein GAPA with filamin and cortaxillin I. *PLoS One* 2010;5(11):e15440

Montessuit S, Somasekharan SP, Terrones O, Lucken-Ardjomande S, Herzog S, Schwarzenbacher R, Manstein DJ, Bossy-Wetzel E, Basanez G, Meda P, Martinou JC. Membrane remodeling induced by the dynamin-related protein Drp1 stimulates Bax oligomerization. *Cell* 2010;142(6):889-901

Naue N, Fedorov R, Pich A, Manstein DJ, Curth U. Site-directed mutagenesis of the {chi} subunit of DNA polymerase III and single-stranded DNA-binding protein of *E. coli* reveals key residues for their interaction. *Nucleic Acids Res* 2011;39(4):1398-1407

Polonais V, Foth BJ, Chinthalapudi K, Marq JB, Manstein DJ, Soldati-Favre D, Fréchal K. Unusual anchor of a motor complex (MyoD-MLC2) to the plasma membrane of *Toxoplasma gondii*. *Traffic* 2011;12(3):287-300

Rai A, Nöthe H, Tzvetkov N, Korenbaum E, Manstein DJ. Dictyostelium dynamin B modulates cytoskeletal structures and membranous organelles. *Cell Mol Life Sci* 2010;DOI: 10.1007/s00018-010-0590-5

Ramalingam N, Zhao H, Breitsprecher D, Lappalainen P, Faix J, Schleicher M. Phospholipids regulate localization and activity of mDia1 formin. *Eur J Cell Biol* 2010;89(10):723-732

Wiesner C, Faix J, Himmel M, Bentzien F, Linder S. KIF5B and KIF3A/KIF3B kinesins drive MT1-MMP surface exposure, CD44 shedding, and extracellular matrix degradation in primary macrophages. *Blood* 2010;116(9):1559-1569

Übersichtsarbeiten

Breitsprecher D, Faix J. The inverted Formin INF2 sorts it out. *Dev Cell* 2010;18(5):689-690

Abstracts

2010 wurden 24 Abstracts publiziert.

Promotionen

Breitsprecher, Dennis: Molecular Mechanism of actin filament elongation by Ena/VASP proteins. Kumulative Dissertation in englischer Sprache.

Kiesewetter, Antje K.: Biochemische und zellbiologische Charakterisierung von VASP aus *Dictyostelium discoideum*.

Linkner, Jörn: Identifizierung und Charakterisierung neuer an der Filopodienbildung beteiligter Proteine aus *Dictyostelium discoideum*.

El Houry Mignan, Sirine: Characterization of the chi/psi-complex of DNA polymerase III holoenzyme of *Pseudomonas aeruginosa*.

Kathmann, Daniela: Molekular Aspekte der Krafterzeugung, Bewegung und Funktion von Myosinen mittels Strukturaufklärung & Protein Engineering

Hartmann, Falk K.: Molekulare Grundlagen der Regulation und Modulation der Motorfunktion von Myosinen.

Heißler, Sarah Maria: Funktionsanalyse menschlicher Myosin-Motordomänen.

Rai, Amrita: Functional Characterization of Dynamin-like Proteins from *Dictyostelium discoideum*.

Rump, Agrani: Zellzyklusabhängige Funktionen von Myosin-1C.

Müller, Mirco: Expression der Bindungsdomäne des Transkriptionsfaktors c-Myb im GEX-6P-System und biophysikalische Charakterisierung mittels CD- und Fluoreszenzkorrelations-Spektroskopie.

Diplome

Hukelmann, Jens: Biochemische und zellbiologische Charakterisierung des mitotischen Kinesins Kif11 aus *Dictyostelium discoideum*.

Master

Gerber, Jonathan: Secondary Structural Composition of Myosin-1C Tail Domain from *D. discoideum*.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.): Sprecher der DFG-Forscherguppe 629 „Molekulare Mechanismen der Zellmotilität“; 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, Wellcome Trust, Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC), Gutachter für Biochemistry, Biophysical Journal, Journal of Biological Chemistry, Journal of Cell Biology, FEBS Journal, EMBO Journal, Nature, Nature Structural and Molecular Biology, Biophysical Journal, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.

Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr.): Gutachtertätigkeiten für verschiedene Zeitschriften und Förderprogramme; Gastdozent an der Eötvös Universität Budapest (Ungarn).

Faix, Jan (PD Dr.): Gutachtertätigkeit für DFG, NSF, Wellcome Trust und die Zeitschriften: Cell, EMBO Journal, Journal of Cell Biology, Current Biology, Journal of Cell Science, Cytoskeleton, European Journal of Cell Biology; Mitglied des Editorial Bord von Cytoskeleton.

Curth, Ute (PD Dr.): Gutachter für *Nucleic Acids Research*, *Methods*.

Eschenburg, Susanne (Dr.): Gutachtertätigkeit für *Structure*, *Biopolymers*, und *Molecular Microbiology*.

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

Forschungseinrichtung: Strukturanalyse

■ Direktor: Prof. Dr. Dietmar Manstein

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

Forschungsprofil

Die Arbeiten der Forschungseinrichtung für Strukturanalyse zielen auf ein besseres Verständnis der dynamischen Wechselwirkung von Proteinen und ihren Liganden.

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.

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.

Signaltransduktion durch Apaf-1 im mitochondrialen Weg der Apoptose

Der mitochondriale Weg der Apoptose ist ein Selbstmordprogramm, das über Signale aus dem Inneren der Zelle angeschaltet wird. Durch dieses Programm können sich infizierte, beschädigte oder veränderte Zellen selbst zerstören. Als ultimative Antwort auf cytotoxischen Stress oder Genomschäden setzen die Mitochondrien Cytochrom c frei, das in der gesunden Zelle ausschließlich im Zwischenraum der mitochondrialen Membranen vorkommt. Cytochrom c bindet nun im Cytosol an das 142 kDa große Protein Apaf-1, das auf Grund dieses Signals über die Initiatorcaspase Caspase-9 eine Caspasen-Kaskade in Gang setzt, die schlußendlich zur apoptose-typischen Zerlegung der Zelle führt. In den letzten Jahren zeigten verschiedene elektronenmikroskopische Untersuchungen, daß Apaf-1 nach Bindung von Cytochrom c einen fast 1 MDa großen Komplex bildet, in dem je ein Apaf-1 Molekül zusammen mit je einem Cytochrom c Molekül eine Speiche eines Rades mit sieben Speichen bilden. Dieses sogenannte Apoptosom bindet dann mehrere Pro-Caspase-9 Moleküle, die sich in der erzwungenen räumlichen Nähe selbst aktivieren.

In Abwesenheit von Cytochrom c inhibiert Apaf-1 sich selbst und bleibt im monomeren Zustand. In dieser „geschlossenen“ Konformation kann Apaf-1 weder Caspase-9 binden noch aktivieren. Erst nach Durchlaufen einer großen Konformationsänderung, die Apaf-1 in seine „offene“ Konformation überführt, können sich Apaf-1 Moleküle zum radförmigen Apoptosom zusammen lagern.

Die 1249 Aminosäuren lange Polypeptidkette von Apaf-1 faltet in 3 Hauptdomänen: die N-terminale Caspase-bindungsdomäne (CARD), eine für Nukleotidbindung und Oligomerisierung verantwortliche Domäne (NOD), sowie eine C-terminale regulatorische Domäne aus WD40-Wiederholungen, (Abb. 1a). Apaf-1 gehört zu der Familie der sogenannten NOD-Proteine, die eine neue Klasse der AAA+ ATPasen stellen. Obwohl bekannt ist, daß Apaf-1 wie die meisten Vertreter dieser Familie oligomerisiert, um seine Funktion auszuüben, besteht bis heute Unklarheit darüber, wie Apaf-1 sich selbst inhibiert und wie es zur Änderung der Konformation und somit zur Weiterleitung des Signals kommt. In einer früheren Arbeit konnten wir zeigen, daß zu keinem Zeitpunkt der Apoptosombildung und Caspase-Aktivierung Hydrolyse des gebundenen Nukleotids stattfindet. Dieser Befund war überraschend, da Apaf-1 über eine ATP Bindungsstelle verfügt und im monomeren Zustand eine, wenn auch geringe, hydrolytische Aktivität zeigt. Der bloße Austausch des gebundenen ADP zu ATP genügt, um Apaf-1 zu öffnen, sobald Cytochrom c bindet.

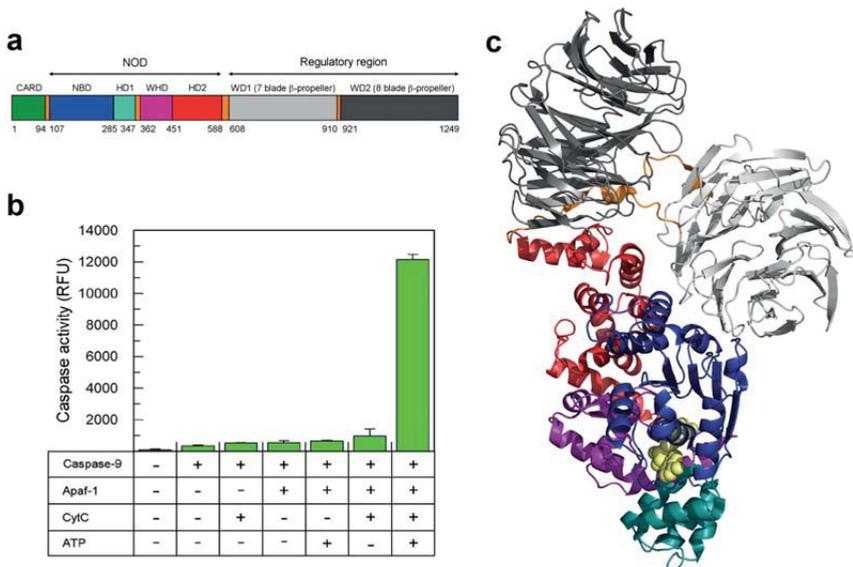


Abb.1

Kürzlich ist es uns gelungen, die Struktur von murinem Apaf-1 in voller Länge bis zu einer Auflösung von 3.0 Å röntgenkristallographisch aufzuklären. Die Aminosäuresequenz von murinem Apaf-1 stimmt zu 87 % mit der von humanem Apaf-1 überein. Auch funktionell verhält sich das murine Protein gleich wie das humane Protein: um die Aktivität von Caspase-9 in vitro zu stimulieren, müssen sowohl Cytochrom c als auch ATP im Reaktionsansatz vorhanden sein (Abb. 1b). Die Struktur stellt das geschlossene autoinhibierte Molekül in Abwesenheit von Cytochrom c dar. Die Struktur zeigt (Abb.1c), daß die WD40-Wiederholungsdomäne aus einem siebenblättrigen (WD1) und einem achtblättrigen (WD2) b-Propeller besteht, also 15 WD40-Wiederholungen enthält statt aus der Sequenz vorhergesagter 13 WD40 Wiederholungen. Anders als vermutet, blockieren die Propeller nicht die CARD sondern sind so angeordnet, daß sie die NOD zusammen halten bis Cytochrom c bindet. Durch Vergleich der geschlossenen Struktur mit einem Model von geöffnetem Apaf-1, wie es im Apoptosom vorliegt, können wir nun die Konformationsänderungen beschreiben, die zur Signalleitung notwendig sind (Abb. 2). Die Kristallstruktur bietet einen exzellenten Ausgangspunkt für Mutationsstudien, die die Funktionsweise von Apaf-1 in atomarem Detail erklären sollen.

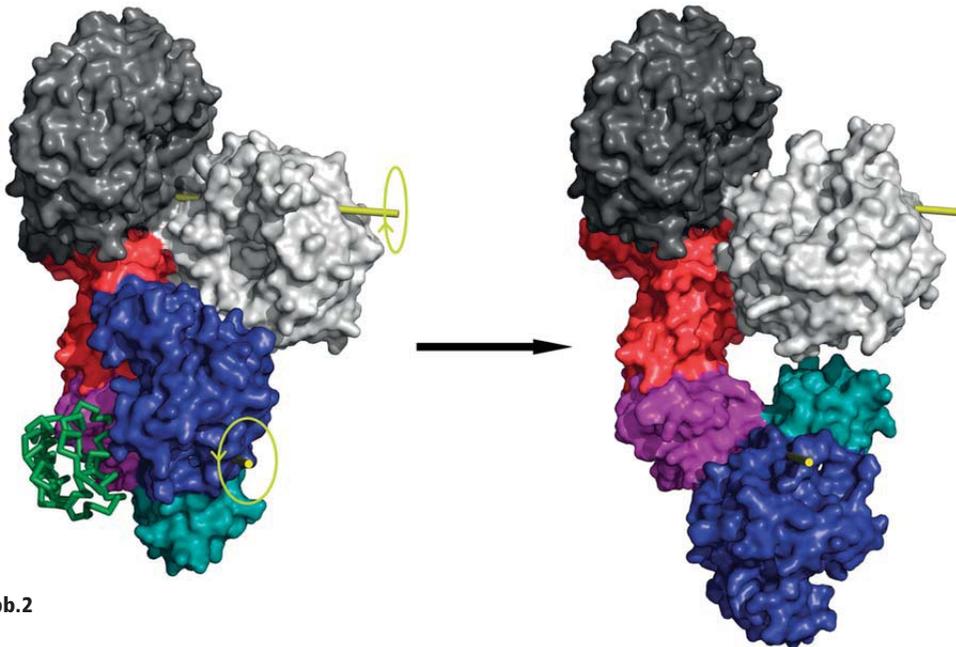


Abb.2

In Hinblick auf einen eventuellen späteren therapeutischen Nutzen untersuchen wir die Wechselwirkung von Apaf-1 mit anderen Proteinen sowie mit kleinen Effektormolekülen. In zahlreichen Krebszelllinien ist der mitochondriale Signalweg durch eine Hochregulierung von Apaf-1 inhibierenden Proteinen blockiert. Für einen dieser Fälle wurden bereits Substanzen in der Literatur beschrieben, die eine solche Inhibition *in vitro* aufheben. Ziel unserer Arbeit ist es, die Wirkungsweise dieser Inhibitoren und der modulierenden Effektormoleküle strukturell aufzuklären.

Weitere Forschungsprojekte

Signaltransduktion durch Apaf-1 im mitochondrialen Weg der Apoptose

■ Projektleitung: Eschenburg, Susanne (Dr.), Strukturanalyse

Mechanism and inhibition of the enzymes involved in UDP-galactose / UDP-glucose biosynthesis in *Leishmania parasites*

■ Projektleitung: Fedorov, Roman (Dr.), Strukturanalyse

Structural characterization of dynamin family proteins

■ Projektleitung: Reubold, Thomas (Dr.)

Structure and dynamics of the actomyosin interface

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

Institut für Klinische Biochemie

■ Direktor: Prof. Dr. Sigurd Lenzen

Tel.: 0511 / 532-6525 • E-Mail: Lenzen.Sigurd@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 stammzelltherapeutischer, 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

Die Bedeutung von Prostaglandinen und des Enzyms Prostacyclin Synthase (PGIS) für die Toxizität von proinflammatorischen Zytokinen sowie den Schutz vor der Toxizität

Die Entzündung ist ein grundlegendes Element der Pathogenese in einer Reihe von chronischen inflammatorischen Erkrankungen, so auch im Typ 1 Diabetes. Die inflammatorische Reaktion beinhaltet die sequentielle Aktivierung verschiedener Signalwege, so von Zytokinen, Cyclooxygenase, induzierbarer NO-Synthase und anderen.

Die Manifestation des insulinpflichtigen Typ 1 Diabetes mellitus (T1DM) ist durch einen progressiven Verlust der insulinproduzierenden Betazellen des Pankreas charakterisiert, wobei sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunabwehr an diesem Prozess beteiligt ist. Als potentielle Mediatoren der während dieses Autoimmunprozesses auftretenden Funktionsstörungen der Betazellen und letztlich der Betazellzerstörung wurden Makrophagen, T-Lymphozyten und durch diese Immunzellen produzierte inflammatorische Zytokine, freie Radikale wie Stickstoffmonoxid (NO) und reaktive Sauerstoffspezies (ROS) identifiziert. Unter diesen Zytokinen kommt dem Interleukin- 1β (IL- 1β) eine ganz besondere Bedeutung zu, da IL- 1β allein oder in Kombination mit Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Interferon- γ (IFN- γ) bei murinen und humanen Betazellen zur Inhibierung der Insulinbiosynthese und Insulinsekretion führt. Mit zunehmender Expositionsdauer und steigender Zytokinkonzentration werden weitere Zellfunktionen beeinträchtigt, so dass eine Zunahme der Zelltodrate zu beobachten ist. Daher sind Forschungsarbeiten, die nach potenziellen Schutzsubstanzen, die dem inflammatorischen Prozess der Betazellfunktionsstörung und dem Betazelltod entgegenwirken, von großem Interesse.

Prostaglandine sind eine Gruppe strukturell verwandter Moleküle, die in den Zellen als Reaktion auf eine Anzahl von äußerlichen Reizen produziert werden und Zellwachstum, Differenzierung und Homöostase regulieren. Prostaglandine entstehen aus Fettsäuren, vornehmlich aus Arachidonsäure, die von den Membranphospholipiden durch Phospholipase freigesetzt werden. Arachidonsäure wird zuerst durch die Cyclooxygenase (konstitutive COX1 oder induzierbare COX2)

in ein instabiles Endoperoxid als Zwischenprodukt und anschließend in weitere unterschiedliche Produkte umgewandelt, darunter PGD₂, PGE₂, PGF₂ α , Prostacyclin (PGI₂) und Thromboxan A₂. Dies erfolgt durch die Reaktion mit einer speziellen Prostaglandin Synthese. Die induzierbare COX2 Isoform kann durch Zytokine, NO und oxidativen Stress aktiviert werden. Es wurde bereits zuvor gezeigt, dass Prostaglandine, besonders PGE₂, wichtige Komponenten der Kaskade sind, die zu den Hauptzeichen der Entzündung führen. Die Hemmung der Prostaglandinproduktion ist jedoch ein zweischneidiges Schwert. Die Umwandlung der Vorstufe von Prostaglandin H₂ (PGH₂) zum chemisch instabilen PGI₂ (Prostacyclin) wird durch die Prostacyclin Synthase (PGIS) katalysiert, einem Hämophilatprotein. Es wurde vermutet, dass die Induktion von COX2 keine schädigende Wirkung hat, wenn die Expression des PGIS Enzyms ausreichend hoch ist. Es wurde in mehreren Studien gezeigt, dass die Prostacyclin (PGI₂) Analoge isolierte pankreatische Betazellen und Inseln schützen können. Die Mechanismen dieses Schutzes sind bisher noch unbekannt. In unserem Projekt haben wir den Einfluss der Überexpression der Prostacyclin Synthase (PGIS) auf verschiedene Betazellfunktionen untersucht. Die Expression von PGIS in pankreatischen Inseln und insulinproduzierenden INS1E Zellen ist sehr gering (ca. 5 und 1 % im Vergleich zur Expression in der Leber). Die PGIS Genexpression in pankreatischen Inseln ist nach einer Zytokininkubation verringert. Die Überexpression von humaner PGIS in INS1E Zellen schützt gegenüber Zytokintoxizität und erhöht auch die Proliferationsrate. Die apoptotischen Wege sind nach PGIS Überexpression deutlich gehemmt. Die zytokininduzierte NF κ B Aktivierung ist niedriger nach der PGIS Überexpression in INS1E Zellen. Wir haben gezeigt, dass der Mechanismus hinter der niedrigen NF κ B Aktivierung die Verhinderung von I κ B Phosphorylierung ist. Zudem ist auch die zytokininduzierte Nitrit-Produktion in INS1E-PGIS Zellen gehemmt. Interessanterweise zeigen die INS1E-PGIS Zellen eine bessere glucoseinduzierte Insulinsekretion als Kontrollzellen und die Überexpression von PGIS schützt auch gegen eine durch Zytokine verursachte Hemmung der glucoseinduzierten Insulinsekretion. Die Prostacyclin Synthase Überexpression könnte möglicherweise als eine neue Schutzstrategie gegenüber Zytokintoxizität genutzt werden. Die Ergebnisse der aktuellen, bereits publizierten, Studie liefern zusätzliche Beweise für die entzündliche Natur der zytokinvermittelten Betazelltoxizität im Typ 1 Diabetes.

■ Projektleitung und Mitarbeiter: Gurgul-Convey, Ewa (Dr.), Kacheva, Stella, Hanzelka, Katarzyna, Lortz, Stephan (Dr.), Mehmeti, Ilir, Jörns, Anne (Prof. Dr.), Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.); Förderung: EU, Stiftung „Das zuckerkranken Kind“

Weitere Forschungsprojekte

Suppression der Teratogenität von embryonalen Stammzellen

■ Projektleitung und Mitarbeiter: Naujok, Ortwin (Dr.), Kaldrack, Joanna, Jörns, Anne (Prof. Dr.), Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.); Förderung: REBIRTH

Mechanismen der Glucolipotoxizität gegenüber insulinproduzierenden Zellen im Typ 2 Diabetes

■ Projektleitung und Mitarbeiter: Elsner, Matthias (Dr.), Gehrmann, Wiebke (Dr.), Baltrusch, Simone (Prof. Dr.), Schmitt, Heike (Dr.), Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.); Förderung: EU

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

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

Präventionstherapie des Typ 1 Diabetes mit FTY 720 in der LEW.1AR1/Ztm-iddm Ratte, einem Tiermodell des Typ 1 Diabetes mellitus

■ Projektleitung und Mitarbeiter: Jörns, Anne (Prof. Dr.), Arndt, Tanja (Dr.), Taivankhuu, Terbish (Dr.), Elsner, Matthias (Dr.), Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hedrich, Hans-Jürgen (Prof. Dr.), Wedekind, Dirk (PD Dr.), Bleich,

Andre (Prof. Dr.), Institut für Versuchstierkunde der MHH; Förderung: EU, DFG

Posttranslationale Regulation des Glucosensorenzyms Glucokinase in Beta-Zellen des Pankreas und der Leber durch Glucose

■ Projektleitung und Mitarbeiter: Baltrusch, Simone (Prof. Dr.), Langer, Sara (Dr.), Schmitt, Heike (Dr.), Kaminski, Martin, Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Agius, Lorraine (Prof. Dr.), University of Newcastle, Okar, David (Dr.), University of Minneapolis, Gloy, Anna (Dr.), University of Oxford; Förderung: EU

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

■ Projektleitung: Jörns, Anne (Prof. Dr.), Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Becker, Thomas (Prof. Dr.), Bektas, Hüseysin (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; Förderung: EU

Mechanisms of immune-mediated diabetes and disease prevention in two animal models of human diabetes

■ Projektleitung: Jörns, Anne (Prof. Dr.), Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Weckler-Zangen, Sarah (Dr.), Raz, Itamar (Prof.), Hadassah-Hebrew University Medical Center; Förderung: MWK

Cytoprotective strategies for the prevention of beta cell damage and destruction during and after pancreatic islet transplantation

■ Projektleitung: Lortz, Stephan (Dr.), Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

Gentherapie des Diabetes mellitus durch Etablierung einer extrapankreatischen Insulinersatzproduktion

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

Originalpublikationen

Allagnat F, Christulia F, Ortis F, Piro P, Lortz S, Lenzen S, Eizirik DL, Cardozo AK. Sustained production of spliced X-box binding protein 1 (XBP1) induces pancreatic beta cell dysfunction and apoptosis. *Diabetologia* 2010;53(6):1120-1130

Edgill EL, Minton JA, Groves CJ, Flanagan SE, Patch AM, Rubio-Cabezas O, Shepherd M, Lenzen S, McCarthy MI, Ellard S, Hattersley AT. Sequencing of candidate genes selected by beta cell experts in monogenic diabetes of unknown aetiology. *JOP* 2010;11(1):14-17

Gehrmann W, Elsner M, Lenzen S. Role of metabolically generated reactive oxygen species for lipotoxicity in pancreatic beta-cells. *Diabetes Obes Metab* 2010;12 Suppl 2:149-158

Gurgul-Convey E, Lenzen S. Protection against cytokine toxicity through endoplasmic reticulum and mitochondrial stress prevention by prostacyclin synthase overexpression in insulin-producing cells. *J Biol Chem* 2010;285(15):11121-11128

Janus LM, Smoczek A, Jörns A, Hedrich HJ, Bleich A. Presence of Minute virus of mice in immunocompetent mice despite the onset of host immunity. *Vet Microbiol* 2010;146(1-2):51-58

Jörns A, Rath KJ, Terbish T, Arndt T, Meyer Zu Vilsendorf A, Wedekind D, Hedrich HJ, Lenzen S. Diabetes prevention by immuno-

modulatory FTY720 treatment in the LEW.1AR1-iddm rat despite immune cell activation. *Endocrinology* 2010;151(8):3555-3565

Jörns A, Sennholz C, Naujok O, Lenzen S. Beta Cell Mass Regulation in the Rat Pancreas Through Glucocorticoids and Thyroid Hormones. *Pancreas* 2010;39(8):1167-1172

Langer S, Kaminski MT, Lenzen S, Baltrusch S. Endogenous activation of glucokinase by 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase is glucose dependent. *Mol Endocrinol* 2010;24(10):1988-1997

Naujok O, Kaldrack J, Taivankhuu T, Jörns A, Lenzen S. Selective Removal of Undifferentiated Embryonic Stem Cells from Differentiation Cultures Through HSV1 Thymidine Kinase and Ganciclovir Treatment. *Stem Cell Rev* 2010;6(3):450-461

Abstracts

2010 wurden 14 Abstracts publiziert.

Promotionen

Gehrmann, W (Dr. rer. nat.): Die Bedeutung reaktiver Sauerstoffspezies für die Lipotoxizität in insulinproduzierenden Zellen.

Langer, S (Dr. rer. nat.): Posttranslationale Regulation des Glucose-

sensorenzyms Glucokinase durch Interaktion mit dem bifunktionalen Enzym 6-Phosphofructo-2-kinase/Fruktose-2,6-bisphosphatase.

Schmitt, H (Dr. rer. nat.): Die Rolle des Glucosesensors Glucokinase im Glucosemetabolismus und mitochondrialen Stoffwechsel in Beta-Zellen.

Master

Stückemann, V. (M. Sc.): Charakterisierung der Expression von verschiedenen Ferritin-Isoformen und des mitochondrialen Eisenhaushalts in Insulin-produzierenden Zellen.

Bachelor

Gorst, I (B. Sc.): Untersuchungen zum Eisenstoffwechsel von Insulin-produzierenden Zellen.

Rastedt, W (B. Sc.): Untersuchungen zur Lipotoxizität an insulin-produzierenden Zellen.

Wissenschaftspreise

Arndt, T (Dr.): Ernst-Friedrich-Pfeiffer-Preis der Deutschen Diabetes-Gesellschaft.

Institut für Physiologische Chemie

■ Direktor: Prof. Dr. Matthias Gaestel

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

Forschungsprofil

Innerhalb des Instituts werden Signaltransduktionsmechanismen, welche für Krebsentstehung, Entzündung und Infektabwehr relevant sind, auf verschiedenen Ebenen untersucht, mit dem Ziel, durch eine Modulation der Signalmechanismen Wege für eine effektive und rationale „Signaltransduktionstherapie“ von Erkrankungen zu eröffnen. Die Analyse von Proteinphosphorylierung und Proteinkinasen stellt einen übergreifenden Schwerpunkt des Instituts dar. Arbeiten zum Verständnis des Signallings von Rezeptortyrosinkinasen erfolgen in der Gruppe von Prof. Tamura, wobei Themen hinsichtlich Rezeptoraktivierung und Deaktivierung bearbeitet werden. Die Signalmechanismen von intrazellulären Proteinkinasen stehen im Mittelpunkt der Arbeiten der Gruppen von Prof. Gaestel/Dr. Kotlyarov, Prof. Holtmann, Dr. Niedenthal, 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

Identifizierung von differentiell regulierten Genen mittels DNA microarray

Die mRNA-Expressionsanalyse verfolgt das Ziel zu ermitteln, welche Gene in einem gegebenen Zelltyp, einem Gewebe oder unter ganz bestimmten physiologischen Bedingungen aktiv und welche Gene inaktiv sind. Wird eine solche Analyse unter Einsatz genomweiter DNA-Microarrays durchgeführt, so kann in einem einzigen Experiment die Information zum Aktivierungszustand aller Gene einer Zelle gewonnen werden. Die somit erhobenen Daten liefern die optimale Grundlage dafür, zellbiologische Zustände oder Zustandsänderungen im globalen Zusammenspiel aller beteiligten Gene darzustellen, um damit physiologische oder auch pathophysiologische Prozesse besser verstehen zu lernen.

Im Rahmen eines Zentralprojektes (Z2) des SFB566 „Zytokin-Rezeptoren und Zytokin-abhängige Signalwege als therapeutische Zielstrukturen“ wird seit 2001 an der MHH ein spezialisiertes Microarray-Labor betrieben. Während dieses Labor viele Jahre im Institut für Pharmakologie beheimatet war, wird es seit 2008 im Institut für Physiologische Chemie unter maßgeblicher Mitarbeit von Dr. Oliver Dittrich-Breiholz betrieben. Ausgehend von den inhaltlichen

Fragestellungen der SFB-Teilprojekte werden hier Microarray-Studien geplant, technisch durchgeführt und in enger Absprache und Zusammenarbeit mit den jeweiligen Teilprojektverantwortlichen ausgewertet.

Die mittlerweile 10-jährige Erfahrung rund um die Arbeit mit Microarrays hat zur Etablierung effizienter Routine-Abläufe innerhalb des Labors, sowie zu einer gut eingespielten Aufgabenteilung bei der Zusammenarbeit mit den Kooperationspartnern aus dem SFB566 geführt.

Zu den routinemäßig zu gewährleistenden Arbeitsprozessen gehören neben der reinen technischen Durchführung der Experimente außerdem Vorgänge wie: Qualitätssicherung, Projektplanung, Beratung, Probenarchivierung, Datenarchivierung, Datenauswertung, Datenintegration in Datenbanken sowie die Erarbeitung adäquater Ergebnisdarstellungen für Publikationen. Seit 2001 sind insgesamt 33 Zeitschriftenartikel unter Beteiligung des Microarray-Labors entstanden (Abbildung 1). An der MHH wurden seit Bestehen des Microarray-Labors Hybridisierungen für 40 Arbeitsgruppen aus 22 Abteilungen durchgeführt (Tabelle 1). Darüber hinaus verdeutlicht die weiterhin stetig wachsende Nachfrage, wie sehr sich die Microarray-Technologie mittlerweile zu einer Standard-Methodik innerhalb der medizinischen Forschung entwickelt hat und wie groß der Bedarf an entsprechenden Experimenten mit genom- bzw. transkriptomweitem read-out ist.

22 MHH-Abteilungen (+ 2 Abteilungen des HZI *)	40 MHH-Arbeitsgruppen (+ 2 Gruppen des HZI*)	SFB566
Dermatologie	AG Werfel	SFB566
Funktionelle / Angewandte Anatomie	AG Bode	
Gastroenterologie	AG Greten	
Humangenetik	AG Trautwein	SFB566
Immunologie	AG Schubert	
	AG Förster	SFB566
	AG Pabst	SFB566
Kardiologie	AG Bavendiek	
Klinische Chemie	AG Schieffer	SFB566
	AG Brand	SFB566
Immunologie / Rheumatologie	AG Heiken	SFB566
	AG Jacobs	
	AG Meyer-Olson	
	AG Witte	
Klinische Psychiatrie	AG Frieling	
Mikrobiologie	AG Hornef	
	AG Josenhans	
	AG Klos	SFB566
Molekularbiologie	AG Gossler	
	AG Kispert	
Nephrologie	AG Schiffer	SFB566
Neurologie	AG Stangel	SFB566
Pädiatrische Hämatologie	AG Klein	SFB566
	AG Welte	SFB566
	AG Kracht	SFB566
Pharmakologie	AG Neumann	
	AG Nourbakhsh	
	AG Seifert	
Physiologische Chemie	AG Holtmann	SFB566
	AG Kotlyarov	SFB566
	AG Niedenthal	
	AG Tamura	SFB566
	AG Windheim	
Toxikologie	AG Just	
Urologie	AG Serth	
Virologie	AG Heim	
	AG Schulz	SFB566
Viszeralchirurgie	AG Schwinzer	
Zellsorter	AG Ballmaier	SFB566
Zelluläre Chemie	AG Gerardy-Schahn	
Genregulation und Differenzierung *	AG Hauser *	SFB566
Molekulare Immunologie *	AG Weiß *	SFB566

Tab. 1: Auflistung aller 22 MHH-Abteilungen und 40 MHH-Arbeitsgruppen für die seit 2001 Microarray-Hybridisierungen durchgeführt worden sind. Die Zugehörigkeit einzelner Arbeitsgruppen zum SFB566 und zu den Instituten entspricht dem Zeitpunkt der Durchführung der Experimente und nicht in allen Fällen der aktuellen Situation (2010). *Abteilungen und Arbeitsgruppen des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI).

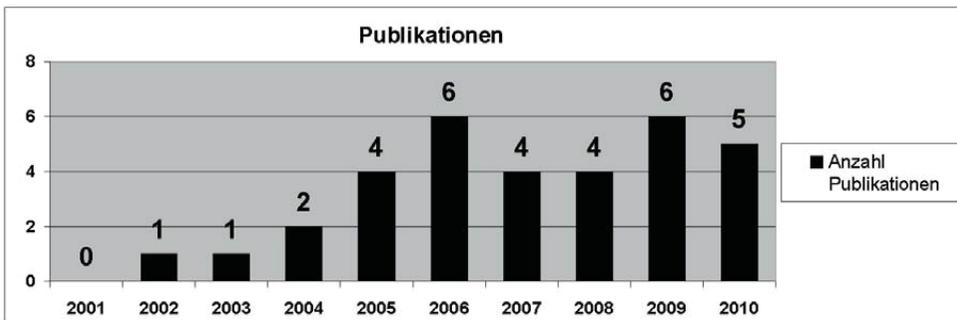


Abb. 1: Anzahl veröffentlichter Zeitschriftenartikel, die seit 2001 unter Beteiligung des Microarray-Labors entstanden sind.

Während innerhalb der ersten Jahre ein kleiner themenspezifischer, 136 Gene umfassender Array zum Einsatz kam, der innerhalb des Z2-Projektes entwickelt wurde (Entzündungsarray), hat sich in den letzten Jahren eine deutliche „Verschiebung“ hin zum Einsatz transkriptomweiter Microarrays ergeben.

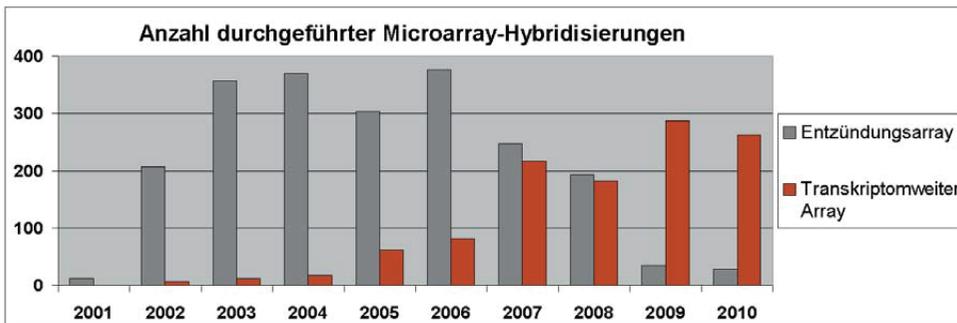


Abb. 2: Anzahl durchgeführter Microarray-Hybridisierungen pro Jahr seit 2001, aufgeschlüsselt nach jeweiligem Einsatz „niedrigdichter“ Entzündungsarrays (136 Transkripte) und „hochdichter“ Transkriptomweiter Arrays (~ 28000 Transkripte).

Durch eben diese Entwicklung, hin zur Analyse ganzer Transkriptome, hat sich die aus den Studien hervorgegangene Informationsmenge deutlich erhöht. Damit ergab sich die zwingende Notwendigkeit permanent auf eine hohe Effizienz bei der Datenauswertung hinzuwirken, Auswertestrategien und Routineabläufe fortwährend anzupassen und weiter zu entwickeln.

Weltweit steht eine Vielzahl verschiedener Auswertemethoden für die Microarray-Datenanalyse zur Verfügung, deren Eignung zur Beantwortung einer bestimmten Fragestellung allerdings sehr genau im Vorfeld der Analyse abgeschätzt werden muss. Nur einige Beispiele hierfür sind: Gene Set Enrichment Analysis (GSEA), Gene Ontology Analysis (GO), Clustering-Verfahren, Analysis of Variance (ANOVA), Significance Analysis of Microarrays (SAM), Pathway Analysis, u.v.m. Diese Applikationen dienen entweder dazu, die statistische Signifikanz herausgearbeiteter Ergebnisse darzustellen oder die identifizierten Genregulationsmuster einer inhaltlichen Interpretation zuzuführen.

Anders als bei vielen klassischen Methodiken, deren finale Ergebnisse sich nach experimenteller Durchführung mitunter sehr direkt aus den jeweiligen Primärdaten ableiten lassen, stellt sich die Situation bei der Auswertung komplexer genomischer Daten dar: Nur in genau dem Maße, in dem (bioinformatische) Anstrengungen unternommen werden, aussagekräftige Resultate aus den Primärdaten zu extrahieren, lässt sich überhaupt das inhaltliche Potential der Daten erschließen. Je zielgerichteter, je effizienter und mitunter auch je innovativer derartige Datensätze also „durchanalysiert“ werden, desto mehr Aussagen werden sich in der Regel treffen lassen und desto mehr inhaltlicher

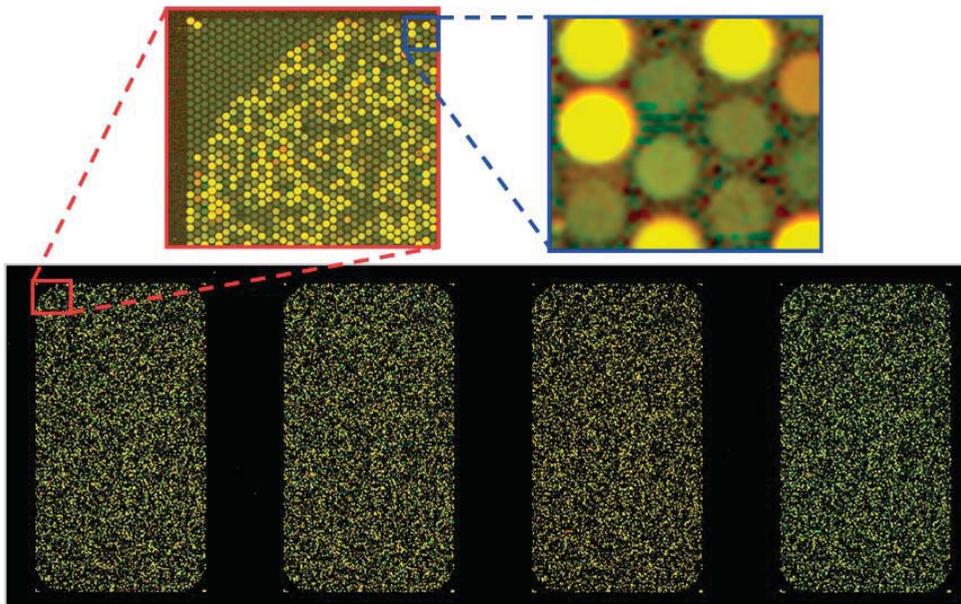


Abb. 3: Dargestellt ist das TIFF-Image eines Transkriptomweiten Microarray-Slides der Firma Agilent Technologies (Mouse 4x44k, G4122F, Design ID 014868). Jedes Slide enthält 4 identische Microarrays (siehe unteres Panel) die jeweils unabhängig voneinander mit fluoreszenzmarkierten RNA-Proben beladen werden. Jeder Microarray enthält 45015 Sonden, die insgesamt ca. 28000 murine Transkripte detektieren. Ein vergrößerter Ausschnitt ist in der oberen linken Bildhälfte in rot, ein nochmals vergrößerter Bereich oben rechts in blau dargestellt

Erkenntnisgewinn wird sich ergeben können. Diese Zusammenhänge stellen unbestritten die entscheidende Herausforderung beim Umgang mit genomweiten Daten dar und ihnen kann sinnvollerweise nicht anders als durch eine bewusste Stärkung bioinformatischer Auswertekapazitäten (sowohl personell als auch strukturell) Rechnung getragen werden.

Im Jahr 2011 wird der SFB566 nach insgesamt 11 Jahren Laufzeit das letzte Jahr gefördert. An zwei neuen SFB-Initiativen (TRR99, SFB 967) hat sich das Microarray-Labor durch die neuerliche Beantragung von Zentralprojekten beteiligt. Über verschiedene komplementäre Ansätze soll insgesamt erreicht werden, dass sich das Microarray-Labor hinsichtlich Sensitivität, Flexibilität, Effizienz und spezifischem Informationsgehalt bei den Datenerhebungen zusätzlich weiterentwickelt und sich gänzlich neue Ebenen der Informationstiefe erschließen lassen.

Im Rahmen der Transregio-SFB-Initiative TRR99 (Signal integration, crosstalk mechanisms and networks in cytokine function) ist ein gemeinsames Zentralprojekt beantragt, in dem Microarray-Technologie aus dem Labor in Hannover bereit gestellt werden soll. Der Schwerpunkt wird hier in der Analytik kleinster Nukleinsäuremengen liegen, die durch Mikrodisektion aus wenigen Einzelzellen sowie aus subzellulären Strukturen aufgearbeitet werden sollen. Hierdurch kann eine komplett neue Ebene der Informationstiefe erschlossen werden, da in Kombination mit dem Einsatz Fluoreszenz-getagter Proteine jeweils nur genau diejenigen Zellen analysiert werden, die exakt definierte Eigenschaften aufweisen, und andererseits Nukleinsäurepopulationen spezifisch gefärbter subzellulärer Strukturen transkriptomweiter Analytik zugänglich gemacht werden können.

In der SFB967-Initiative („Determinierung und Kontextabhängige Plastizität myeloischer Zellen - Molekulare Mechanismen und therapeutische Konsequenzen“) sollen im Rahmen eines beantragten Z-Projektes Array-basierte mRNA-Expressionsstudien durchgeführt und durch ein erweitertes Microarray-Applikationsspektrum (miRNA-, CGH-,

DNA-Methylierungs-, CHIP on chip-, Antikörper-Arrays) komplementiert werden. Die zusätzliche Bereitstellung von Deep-Sequencing Technologie soll zur gezielten Vertiefung des Informationsgehalts der Analysen beitragen. Ein individuell abgestimmter Einsatz der Technologien sowie ein flexibler Wechsel zwischen Plattformen und Applikationen sollen optimale Voraussetzungen für stetig fortschreitenden inhaltlichen Erkenntnisgewinn im Sinne der Teilprojektziele schaffen. Im Rahmen dieses Projektes ist außerdem die Etablierung myeloischer zellulärer Referenzsysteme unter Einschluss hoch standardisierter Kultivierungs- und Manipulations-Bedingungen vorgesehen. Diese Systeme sollen so „flächendeckend“ wie möglich methodisch und inhaltlich erschlossen werden. Perspektivisch soll dies zur permanenten Optimierung von Vergleichbarkeit und Qualität global angelegter Studien innerhalb des neuen SFBs beitragen.

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

Weitere Forschungsprojekte

Nervenzellrezeptoren clostridieller Neurotoxine

■ Projektleitung: Binz, Thomas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Bigalke, H., Institut für Toxikologie der MHH, Jin, R., Sanford-Burnham Medical Research Institute, La Jolla, USA; Förderung: DFG

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

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

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

Untersuchung eines durch Interleukin 1 aktivierten Mechanismus der Translationskontrolle

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

HoxB8-vermittelte Genregulation in Leukämiezellen

■ Projektleitung: Koch, Alexandra (Dr. rer. nat.); Förderung: Wiedeking-Stiftung

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

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

Die Signaltransduktionswege von c-Kit und verwandten Tyrosinkinasen

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

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

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

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

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

Protease/Substrat-Interaktionen clostridieller Neurotoxin L-Ketten

■ Projektleitung: Binz, Thomas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Galli, T., Institut Jacques Monod, Paris

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

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

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

■ Projektleitung: Scheibe, Renate (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Niedenthal, R., Gaestel, M., Physiologische Chemie, MHH, Meissner, J., Molekular- und Zellphysiologie, MHH

Originalpublikationen

Basler T, Holtmann H, Abel J, Eckstein T, Baumer W, Valentin-Weigand P, Goethe R. Reduced transcript stabilization restricts TNF-alpha expression in RAW264.7 macrophages infected with pathogenic mycobacteria: evidence for an involvement of lipomanan. *J Leukoc Biol* 2010;87(1):173-183

Bertram S, Glowacka I, Blazejewski P, Soilleux E, Allen P, Danisch S, Steffen I, Choi SY, Park Y, Schneider H, Schughart K, Pohlmann S. TMPRSS2 and TMPRSS4 facilitate trypsin-independent spread of influenza virus in Caco-2 cells. *J Virol* 2010;84(19):10016-10025

Cannell IG, Kong YW, Johnston SJ, Chen ML, Collins HM, Dobbyn HC, Elia A, Kress TR, Dickens M, Clemens MJ, Heery DM, Gaestel M, Eilers M, Willis AE, Bushell M. p38 MAPK/MK2-mediated induction

of miR-34c following DNA damage prevents Myc-dependent DNA replication. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(12):5375-5380

Darios F, Niranjana D, Ferrari E, Zhang F, Soloviev M, Rummel A, Bigalke H, Suckling J, Ushkaryov Y, Naumenko N, Shakirzyanova A, Giniatullin R, Maywood E, Hastings M, Binz T, Davletov B. SNARE tagging allows stepwise assembly of a multimodular medicinal toxin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(42):18197-18201

Dhamija S, Doerrie A, Winzen R, Dittrich-Breiholz O, Taghipour A, Kuehne N, Kracht M, Holtmann H. IL-1-induced post-transcriptional mechanisms target overlapping translational silencing and destabilizing elements in I{kappa}B{zeta} mRNA. *J Biol Chem* 2010;285(38):29165-29178

Dingar D, Benoit MJ, Mamarbachi AM, Villeneuve LR, Gillis MA, Grandy S, Gaestel M, Fiset C, Allen BG. Characterization of the expression and regulation of MK5 in the murine ventricular myocardium. *Cell Signal* 2010;22(7):1063-1075

Ebrahimian T, Li MW, Lemarie CA, Simeone SM, Pagano PJ, Gaestel M, Paradis P, Wassmann S, Schiffrin EL. Mitogen-Activated Protein Kinase-Activated Protein Kinase 2 in Angiotensin II-Induced Inflammation and Hypertension. Regulation of Oxidative Stress. *Hypertension* 2011;57(2):245-254

Ehrenschwender M, Siegmund D, Wicovsky A, Kracht M, Dittrich-Breiholz O, Spindler V, Waschke J, Kalthoff H, Trauzold A, Wajant H. Mutant PIK3CA licenses TRAIL and CD95L to induce non-apoptotic caspase-8-mediated ROCK activation. *Cell Death Differ* 2010;17(9):1435-1447

Gais P, Tiedje C, Altmayr F, Gaestel M, Weighardt H, Holzmann B. TRIF signaling stimulates translation of TNF-alpha mRNA via prolonged activation of MK2. *J Immunol* 2010;184(10):5842-5848

Ghasemlou N, Lopez-Vales R, Lachance C, Thuraisingam T, Gaestel M, Radzich D, David S. Mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 (MK2) contributes to secondary damage after spinal cord injury. *J Neurosci* 2010;30(41):13750-13759

Hallerde J, Scheibe RJ, Parkkila S, Waheed A, Sly WS, Gros G, Wetzel P, Endeward V. T tubules and surface membranes provide equally effective pathways of carbonic anhydrase-facilitated lactic Acid transport in skeletal muscle. *PLoS One* 2010;5(12):e15137

Hanke N, Kubis HP, Scheibe RJ, Berthold-Losleben M, Hüsing O, Meissner JD, Gros G. Passive mechanical forces upregulate the fast myosin heavy chain IId/x via integrin and p38 MAP-Kinase activation in a primary muscle cell culture. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010;298(4):C910-C920

Kühl A, Münch J, Sauter D, Bertram S, Glowacka I, Steffen I, Specht A, Hofmann H, Schneider H, Behrens G, Pohlmann S. Calcium-modulating cyclophilin ligand does not restrict retrovirus release. *Nat Med* 2010;16(2):155-6; author reply 157

Liu T, Guevara OE, Warburton RR, Hill NS, Gaestel M, Kayyali US. Regulation of vimentin intermediate filaments in endothelial cells by hypoxia. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010;299(2):C363-73

Luig C, Köther K, Eva Dudek S, Gaestel M, Hiscott J, Wixler V, Ludwig S. MAP kinase-activated protein kinases 2 and 3 are required for influenza A virus propagation and act via inhibition of PKR. *FASEB J* 2010;24(10):4068-4077

Menon MB, Schwermann J, Singh AK, Franz-Wachtel M, Pabst O, Seidler U, Omary MB, Kotlyarov A, Gaestel M. p38 MAP kinase and MAPKAP kinases MK2/3 cooperatively phosphorylate epithelial keratins. *J Biol Chem* 2010;285(43):3324-3351

Moise N, Dingar D, Mamarbachi AM, Villeneuve LR, Farhat N, Gaestel M, Khairallah M, Allen BG. Characterization of a novel MK3 splice variant from murine ventricular myocardium. *Cell Signal* 2010;22(10):1502-1512

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

Pietrek M, Brinkmann MM, Glowacka I, Enlund A, Havemeier A, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Lewitzky M, Saksela K, Feller SM, Schulz TF. Role of the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus K15 SH3 binding site in inflammatory signaling and B-cell activation. *J Virol* 2010;84(16):8231-8240

Radtke S, Wüller S, Yang XP, Lippok BE, Mütze B, Mais C, de Leur HS, Bode JG, Gaestel M, Heinrich PC, Behrmann I, Schaper F, Hermanns HM. Cross-regulation of cytokine signalling: pro-inflammatory cytokines restrict IL-6 signalling through receptor internalisation and degradation. *J Cell Sci* 2010;123(Pt 6):947-959

Ronkina N, Menon MB, Schwermann J, Arthur JS, Legault H, Telliez JB, Kayyali US, Nebreda AR, Kotlyarov A, Gaestel M. Stress induced gene expression: a direct role for MAPKAP kinases in transcriptional activation of immediate early genes. *Nucleic Acids Res* 2010;DOI: 10.1093/nar/gkq1178

Ronkina N, Menon MB, Schwermann J, Tiedje C, Hitti E, Kotlyarov A, Gaestel M. MAPKAP kinases MK2 and MK3 in inflammation: Complex regulation of TNF biosynthesis via expression and phosphorylation of tristetraprolin. *Biochem Pharmacol* 2010;80(12):1915-1920

Strotmeier J, Lee K, Völker AK, Mahrhold S, Zong Y, Zeiser J, Zhou J, Pich A, Bigalke H, Binz T, Rummel A, Jin R. Botulinum neurotoxin serotype D attacks neurons via two carbohydrate-binding sites in a ganglioside-dependent manner. *Biochem J* 2010;431(2):207-216

Tiedje C, Kotlyarov A, Gaestel M. Molecular mechanisms of phosphorylation-regulated TTP (tristetraprolin) action and screening for further TTP-interacting proteins. *Biochem Soc Trans* 2010;38(6):1632-1637

Übersichtsarbeiten

Binz T, Sikorra S, Mahrhold S. Clostridial Neurotoxins: Mechanism of SNARE Cleavage and Outlook on Potential Substrate Specificity Reengineering. *Toxins* 2010;2(4):665-682

Abstracts

2010 wurden 12 Abstracts publiziert.

Promotionen

Manoj B. Menon: Functional characterization of the p38 MAPK-MK2/3 complex.

Susan Schwede: Untersuchungen zum regulatorischen Wechselspiel zwischen SUMOylierung und anderen Proteinmodifikationen am Beispiel der STAT- (Signal transducer und activator of transcription) Proteine und MAPKAP (Mitogen-activated protein kinase-activated protein) Kinase.

Ratnesh Kumar Srivastav: Development of the trans-SUMOylation system for studying protein-protein interaction and analysing the function of Ubc9 SUMOylation.

Azadeh Taghipour: Distinct mechanisms of post-transcriptional control activated by inflammatory stimuli.

Christiane Lange: Generierung von BoNT/F leichte Kette-sensitiven TI-VAMP/VAMP-7-Mutanten und Herstellung von BoNT/F leichte Kette-Mutanten mit TI-VAMP/VAMP-7-Substratspezifität.

Diplome

Oliver Scholz: Identifikation von in vivo Protein-Protein-Interaktionen in Säugerzellen durch Trans-SUMOylierung.

Alexander Junemann: Untersuchung der zeitlichen und räumlichen Organisation von IRAK1 und IRAK2 mittels EGFP-Fusionsproteinen.

Doan Duy Hai Tran: Characterization of biological phenotype of MEF(FMIP^{-/-}) cells using Adenovirus carrying cre-recombinase.

Master

Maïke Köster: Anpassung der leichten Kette von BoNT/B an TI-VAMP durch Mutation im Bereich der S4 bis S2'-Bindungstaschen.

Stipendien

Gesche Willjes: Stipendium im Rahmen der strukturierten Doktorandenausbildung.

Erum Naqvi: Stipendium der Hannover Biomedical Research School.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gaestel, Matthias (Prof. Dr.): Gutachter für Deutsche Forschungsgemeinschaft, Deutsche Krebshilfe, The Wellcome Trust, Fonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung (Österreich), Cancer Research UK, Institute National de Cancer (Frankreich), National Science Foundation (USA), Research Foundation Flandern. Editor Board Mitglied von Current Medicinal Chemistry und Journal of Signal Transduction, Honorary Editor von Research and Reports in Biochemistry, Managing Editor von Frontiers in Bioscience. Gutachter für diverse Zeitschriften.

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

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

Windheim, Mark (Dr. rer. nat.): Gutachter für Journal of Leukocyte Biology.

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 Metastasierung 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 Mittelpunkt der Juniorprofessur „Glykoparasitologie“ steht die Darstellung von Unterschieden in den Glykosylierungswegen von eukaryontischen Pathogenen (*Aspergillus fumigatus*; *Leishmania major*) und ihres menschlichen Wirts sowie Untersuchungen zu deren Bedeutung für die Virulenz an Tiermodellen. Hierdurch sollen 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 das langfristige Ziel in der Erarbeitung neuer, Phagen-basierter Therapiekonzepte zur Bekämpfung bakterieller Infektionen. Der Fokus der W2-Professur „Neuroglykobiologie“ liegt auf Untersuchungen zur Bedeutung der polymeren Form der Sialinsäure, der Polysialinsäure, in der Entwicklung, der Plastizität und der Regenerationsfähigkeit des Nervensystems. Wie im diesjährigen Forschungsprojekt beschrieben, führt der Verlust der Polysialinsäuresynthese in Mäusen zu fehlerhafter Ausbildung von Nervenbahnen im Gehirn und in Folge dessen zur Degeneration eines Kerngebiets, welches den Fluss sensorischer Informationen vom Thalamus zum Cortex und damit die Aufmerksamkeit kontrolliert.

Forschungsprojekte

Fehlender Zucker führt Nervenfasern in die Irre

Als Polysialinsäure (PolySia) bezeichnet man ein Zuckerpolymer, welches aus negativ geladenen Sialinsäure-Einheiten aufgebaut ist. Bei Säugetieren tritt PolySia vor allem als eine posttranslationale Modifikation des neuronalen Zelladhäsionsmoleküls NCAM während der Entwicklung des Gehirns in Erscheinung und wird allgemein mit zellulärer Plastizität bei der Entstehung von Nervenzellen und Glia sowie mit der Modulation synaptischer Übertragung in Verbindung gebracht. Durch ihre negative Ladung und die damit verbundene Bindung von Wasser ist PolySia in der Lage den Abstand

zwischen benachbarten Zellen zu vergrößern. Neben dieser unspezifischen anti-adhäsiven Wirkung kann die PolySia jedoch auch gezielt Bereiche des PolySia-tragenden Proteins abschirmen und dadurch dessen Bindungseigenschaften verändern. PolySia wird durch zwei spezialisierte Enzyme, den Polysialyltransferasen ST8SialII und ST8SialIV hergestellt. Die beiden Enzyme sind unabhängig voneinander in der Lage PolySia auf NCAM herzustellen, zeigen jedoch deutliche Überlappungen in ihrer Expression und Aktivität während der Hirnentwicklung (Oltmann-Norden et al., 2008; Schiff et al., 2009). Eine immunhistologische Studie an Mäusemutanten, denen jeweils eines der beiden Enzyme fehlt, ergab dagegen klare Unterschiede im Aktivitätsmuster der ST8SialII und ST8SialIV in verschiedenen Regionen des zerebralen Kortex erwachsener Tiere (Nacher et al., 2010).

Um die Synthese von PolySia ganz zu unterbinden, müssen allerdings beide Polysialyltransferasen ausgeschaltet werden. An solchen ST8SialII und ST8SialIV „doppel-knockout“ Mäusen konnten wir bereits 2005 erstmals zeigen, dass der vollständige Verlust von PolySia zu postnataler Wachstumsverzögerung und vorzeitigem Tod sowie zu schwerwiegenden Defekten in der Entwicklung des Gehirns führt (Weinhold et al., 2005). Unter anderem zeichnen sich diese Mäuse durch Fehlbildung mehrerer axonaler Faserbahnen aus. Diese Entwicklungsstörungen konnten verhindert werden, indem zusätzlich zur Synthese der PolySia auch die Produktion des PolySia-tragenden Proteins NCAM unterbunden wurde. Hieraus ergab sich die Vermutung, dass der letale Phänotyp durch unphysiologisches Auftreten der PolySia-freien Form von NCAM hervorgerufen wird, welche dann unerwünschte Wechselwirkungen eingeht, die während der normalen Entwicklung durch Polysialylierung des NCAM unterbunden werden. Mit dem Ziel zu überprüfen, ob PolySia in der Tat in der Lage ist, Funktionen des NCAM in der Entwicklung des Gehirns zu kontrollieren, wurden Mauslinien mit unterschiedlich kombinierten mutierten und nicht-mutierten Allelen der Polysialyltransferasen und des NCAM generiert. Aus den insgesamt 27 möglichen allelischen Kombinationen wurden neun ausgewählt, die sich hinsichtlich der Mengen an PolySia oder PolySia-freiem, „nacktem“ NCAM graduell unterschieden. Unsere morphometrische Analyse ergab zunächst, dass nicht nur die vollständige Abwesenheit, sondern bereits eine verringerte Kapazität zur Herstellung von PolySia die Ausbildung wichtiger Faserbahnen im Bereich des Vorderhirns beeinträchtigt (Hildebrandt et al., 2009). Untersucht wurden Fasertrakte, welche die linke und rechte Großhirnhemisphäre verbinden, nämlich Corpus callosum (Balken) und vordere Kommissur sowie die Capsula interna, die von den Ein- und Ausgängen der Großhirnrinde durchlaufen wird. Besonders bemerkenswert war hierbei der Befund, nach dem das Ausmaß dieser Defekte nicht durch die zur Verfügung stehende Menge an PolySia bestimmt wurde, sondern strikt mit der Dosis an „nacktem“ NCAM korrelierte (Abb. 1). Unsere Studie zeigt somit, dass bereits kleinere Veränderungen in der Balance zwischen NCAM und seiner Modifikation mit PolySia zu unkontrolliert interaktionsfähigem NCAM und damit zu Defekten während der Hirnentwicklung führen. Für die richtige „Verdrahtung“ des Gehirns ist also eine genaue Kontrolle der NCAM Interaktionen durch die Maskierung mit PolySia unerlässlich.

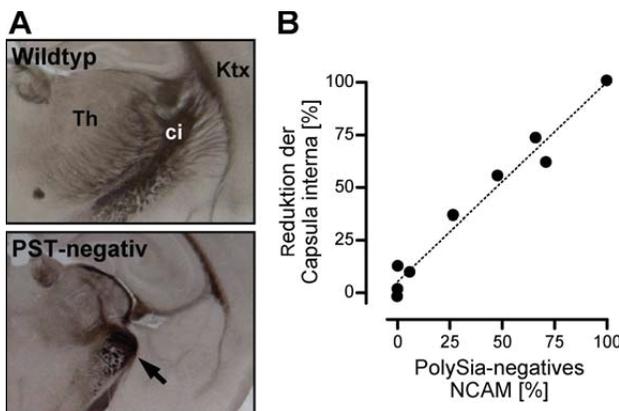


Abb. 1: Hypoplasie der Capsula interna A: Im Wildtyp durchlaufen Faserverbindungen zwischen Thalamus (Th) und Kortex (Ktx) die Capsula interna (ci). Mäusen ohne funktionelle Polysialyltransferasen (PST-negativ) fehlen diese Verbindungen weitgehend und Projektionen aus dem Thalamus scheinen fehlgeleitet (Pfeil). B: Das Ausmaß dieses Defekts korreliert mit der Menge an PolySia-freiem NCAM, welches im Verlauf der Hirnentwicklung anstelle der polysialylierten Form in abnormer Weise auftritt. Jeder Punkt bildet die Verhältnisse in einer der neun untersuchten Mauslinien ab (siehe Text).

Eine nachfolgende Studie beschäftigte sich mit den Ursachen und Auswirkungen der Reduktion der Capsula interna in Polysialyltransferase-negativen Mäusen (Schiff et al., 2011). Ein wesentlicher Teil dieser Struktur wird von Fasern gebildet, die sensorische Informationen nach ihrer Prozessierung im Thalamus der Großhirnrinde zuführen (thalamokortikale Fasern) sowie von Axonen kortikaler Neurone, die zurück in die thalamischen Kerngebiete projizieren (kortikothalamische Fasern). In der Entwicklung des Mäusehirns wachsen diese beiden Projektionsbahnen zunächst aufeinander zu, bevor sie am Embryonaltag 14.5 aufeinander treffen, um anschließend in wohlgeordneter Weise gegenläufig aneinander entlang zu wachsen (Abb. 2). In PolySia-negativen, NCAM-positiven Mäusen verlassen jedoch die thalamokortikalen Fasern frühzeitig und noch vor Erreichen der Capsula interna ihre Projektionsbahn. Gleichzeitig erreichen auch nur wenige kortikothalamische Fasern die Stelle des Aufeinandertreffens im basalen Telencephalon (Abb. 2).

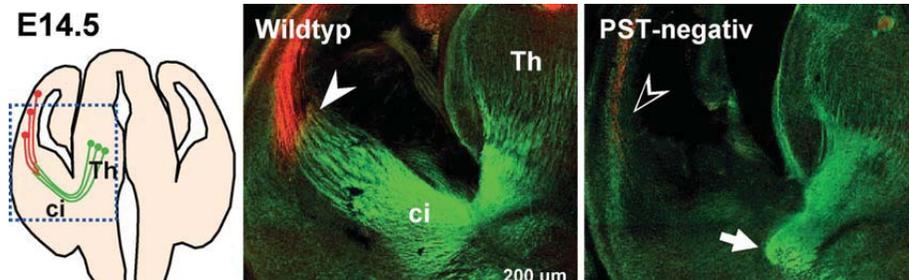


Abb. 2: Fehlentwicklung der Faserverbindungen zwischen Kortex und Thalamus. Schema und immunohistochemische Darstellung thalamokortikaler (grün) und kortikofugaler Fasern (rot) bei Mäusen am 15. Embryonaltag (E14.5). Im Wildtyp treffen die beiden Trakte zu diesem Zeitpunkt im basalen Telencephalon aufeinander (Pfeilspitze). Bei Tieren ohne funktionelle Polysialyltransferasen (PST-negativ) erreichen dagegen nur wenige kortikofugale Fasern dieses Gebiet (offene Pfeilspitze). Die Projektionen aus dem Thalamus (Th) ändern zudem an der Grenze zum Striatum nicht ihre Richtung, um durch die Capsula interna (ci) zur Kortexanlage zu gelangen, sondern biegen nach ventral ab (Pfeil).

Der Ausfall von PolySia führt also zu massiven Störungen der axonalen Wegfindung in der Entstehung der reziproken Verbindung zwischen Thalamus und Kortex. Diese Projektionsfehler sind demnach der Grund für die bei älteren Tieren beobachtete Hypoplasie der Capsula interna.

Wie das in Abb. 3A dargestellte Schema des thalamo-kortikalen Netzwerks illustriert, schränkt die embryonale Fehlentwicklung der thalamokortikalen und kortikothalamischen Fasern nicht nur die Konnektivität der Großhirnrinde drastisch ein, sondern beeinträchtigt auch die Innervation des Nucleus reticularis thalami (NRT), welcher den Thalamus wie eine Schale umgibt. Alle thalamo-kortikalen Fasern durchlaufen den NRT und entsenden kurze Seitenäste (Kollateralen) in dieses Kerngebiet, dessen Neuronen wiederum die thalamischen Projektionszellen innervieren. Hierdurch befindet sich der NRT in einer strategischen Position, um die Aktivität des Thalamus als „Tor zum Bewusstsein“ selektiv zu beeinflussen. Wie in Abb. 3B sowie auf dem Titel des diesjährigen Forschungsberichts gezeigt, ist die Anzahl der querenden Fasern im NRT neugeborener Mäuse reduziert und der im Wildtyp hoch geordnete Verlauf dieser stark gebündelten Faserzüge vollständig abhanden gekommen. Nur wenig später, in einem scharf umrissenen Zeitfenster kurz nach der Geburt, sterben die Neuronen des NRT in den Polysialyltransferase-negativen Mäusen ab (Abb. 3C, D). In dieses Zeitfenster fällt auch der Beginn der funktionellen Innervation des NRT. Dies führte zu der Vermutung, dass die Degeneration des NRT durch das Ausbleiben exzitatorischer Eingänge hervorgerufen wird. Diese Annahme konnte experimentell untermauert werden, indem gezeigt wurde, dass eine Deafferenzierung des NRT nach Durchtrennen kortikothalamischer Fasern zu apoptotischem Zelltod in einem entsprechenden Bereich des NRT führte (Schiff et al., im Druck).

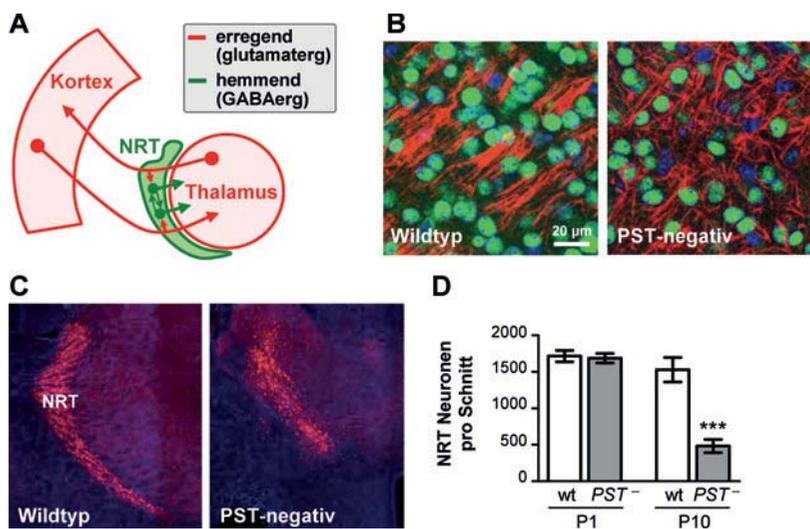


Abb. 3: Fehlerhafte Innervation und postnatale Degeneration des Nucleus reticularis thalami.

A: Schema des thalamo-kortikalen Netzwerks. **B:** Immunhistochemische Darstellung der Neuronen des NRT über den kernständigen Transkriptionsfaktor Islet-1 (grün) sowie der thalamo-kortikalen Fasern, die den NRT durchziehen (rot). Die Färbung erfolgte am ersten Tag nach Geburt und zeigt den weitgehenden Verlust der dicht gebündelten Anordnung und der gleichmäßigen Ausrichtung dieser Fasern in Polysialyltransferase (PST)-negativen Mäusen. **C:** Färbung des Nucleus reticularis thalami (NRT) in vier Wochen alten Mäusen durch Nachweis der neuronalen Marker Parvalbumin (rot). **D:** Die Zahl an Neuronen im NRT nimmt bei Polysialyltransferase (PST)-negativen Mäusen zwischen Postnataltag (P) 1 und 10 stark ab.

Diese Einblicke in die Rolle von PolySia und NCAM während der Hirnentwicklung sind unter anderem deshalb von Bedeutung, weil eine Reihe neuropathologischer und genetischer Befunde auf einen Zusammenhang zwischen Veränderungen des PolySia-NCAM Systems und neuropsychiatrischen Erkrankungen wie Schizophrenie, Autismus oder bipolar affektiven Störungen hindeuten. Ein solcher Zusammenhang erscheint plausibel, da anzunehmen ist, dass Störungen in der Entwicklung des Gehirns zur Prädisposition für diese Erkrankungen beitragen und neue bildgebende Verfahren an Patienten zunehmend auf gestörte strukturelle Konnektivität durch Veränderungen in den Faserbahnen hindeuten. Mit der Zielsetzung diese Zusammenhänge weiter zu erforschen, wurde Ende 2010 im Rahmen des Forschungsförderungsnetzwerks ERA-NET NEURON ein neues Verbundprojekt mit fünf europäischen Partnern unter der Koordination von Prof. Gerardy-Schahn bewilligt.

Literaturzitate:

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

(Featured Article in Nature Gateway ‚Functional Glycomics‘; <http://www.functionalglycomics.org/fg/update/2009/090611/full/fg.2009.20.shtml>)

Nacher J, Guirado R, Varea E, Alonso-Llosa G, Röckle I, and Hildebrandt H (2010). Divergent impact of the polysialyltransferases ST8Siall and ST8SialV on polysialic acid expression in immature neurons and interneurons of the adult cerebral cortex. *Neuroscience* 167, 825-837.

Oltmann-Norden I, Galuska SP, Hildebrandt H, Geyer R, Gerardy-Schahn R, Geyer H, Mühlenhoff M (2008). Impact of the polysialyltransferases ST8Siall and ST8SialV on polysialic acid synthesis during postnatal mouse brain development. *J. Biol. Chem.* 283, 1463-1471.

(Featured Article in Nature Gateway ‚Functional Glycomics‘; <http://www.functionalglycomics.org/fg/update/2008/080110/full/fg.2008.2.shtml>)

Schiff M, Weinhold B, Grothe C, Hildebrandt H (2009). NCAM and polysialyltransferase profiles match dopaminergic marker gene expression

but polysialic acid is dispensable for development of the midbrain dopamine system. *J. Neurochem.* 110, 1661-1673.

Schiff M., Röckle I., Burkhardt H., Weinhold B., Hildebrandt, H (2011). Thalamocortical pathfinding defects precede degeneration of the reticular thalamic nucleus in polysialic acid-deficient mice. *J. Neurosci.* 31, 1302-1312.

Weinhold B, Seidenfaden R, Röckle I, Mühlenhoff M, Schertzinger F, Conzelmann S, Marth JD, Gerardy-Schahn R, Hildebrandt H (2005). Genetic ablation of polysialic acid causes severe neurodevelopmental defects rescued by deletion of the neural cell adhesion molecule. *J. Biol. Chem.* 280, 42971-42977.

■ Projektleitung: Hildebrandt, Herbert (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Nacher, Juan (Prof. Dr.), Neurobiology Unit, Cell Biology Dpt., Universität de Valencia, Spain; Förderung: DFG; EU PROMEMORIA, Deutsche Krebshilfe; ZSN Hannover

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), MHH; Schöler, Hans R. (Prof. Dr.) Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin, Münster; Wuhler, Manfred (Dr. rer. nat.), Universität Leiden, Niederlande; Förderung: DFG-Exzellenz-Cluster

Polysialinsäure: Evaluation eines neuen Werkstoffs als Gerüstsubstanz für die Herstellung artifiziereller 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, MHH; Scheper, Thomas (Prof. Dr.), Kasper, Cornelia (PD Dr.), Technische Chemie, Leibniz-Universität; Kirschning, Andreas (Prof. Dr.), Organische Chemie, Leibniz-Universität; Behrens, Peter (Prof. Dr.), Anorganische Chemie, Leibniz-Universität; Schuster, Robert (Prof. Dr.), Deutsches Institut für Kautschuktechnologie; Förderung: DFG-Forschergruppe

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

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

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

■ Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Grothe, Claudia (Prof.Dr.), Neuroanatomie, MHH; Scheper, Thomas (Prof. Dr.), Kasper, Cornelia (PD Dr.), Technische Chemie, Leibniz-Universität; Kirschning, Andreas (Prof. Dr.), Organische Chemie, Leibniz-Universität; 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

Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle. Der Einfluß der Virus-produzierenden Zelle auf die HIV-Glykosylierung und Interaktion mit Immunzellen

■ Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.); Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Geyer, Rudolf (Prof. Dr.), Universität Gießen; Wuhler, Manfred (Dr.), Universität Leiden, Niederlande; Förderung: DFG-Sonderforschungsbereich

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

■ Projektleitung: Hildebrandt, Herbert (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Alvarez-Bolado, Gonzalo (Dr.), Institut für Anatomie u. Zellbiologie, Universität Heidelberg; Förderung: DFG-Normalverfahren

Role of polysialic acid in the genesis of GABAergic neurons in basal ganglia and cerebral cortex

■ Projektleitung: Hildebrandt, Herbert (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Nacher, Juan (Prof. Dr.), Universität de Valencia, Spain; Yanagawa, Yuchio (Dr.), Gunma University, Maebashi, Japan; Förderung: PhD-Programm des Zentrums für Systemische Neurowissenschaften Hannover (ZSN)

Role of polysialic acid in NG2 cells

■ Projektleitung: Hildebrandt, Herbert (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Stangel, Martin (Prof. Dr.), Neurologie, MHH, Hannover; Förderung: PhD-Programm des Zentrums für Systemische Neurowissenschaften Hannover (ZSN)

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

■ Projektleitung: Bakker, Hendrikus (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Nishihara, Shoko (Dr.), Soka University, Tokyo, Japan; Panin, Vladimir (Dr.), University of Texas at College Station, TX, USA; Förderung: DFG-Normalverfahren

Studies towards the understanding of the biosynthesis and function of the Notch specific glycotope Xyl-Xyl-Glc

■ Projektleitung: Bakker, Hendrikus (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Nifantiev, Nikolay (Dr.), N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; Haltiwanger, Robert (Dr.), Stony Brook University, Stony Brook, USA; Förderung: HBRS PhD Program "Regenerative Sciences"

The timeline of changes in the glyco-proteome of embryonic stem cells (hESCs) and induced pluripotent stem cells (iPSCs) during differentiation into cardiomyocytes

■ Projektleitung: Büttner, Falk (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Martin, Ulrich (Prof. Dr.), Zweigerdt, Robert (Dr.), LEBAO, MHH, Hannover; Behr Rüdiger (PD Dr.), Debowski, Katharina (Dr.), Deutsches Primatenzentrum Göttingen; Förderung: HBRS PhD Program "Regenerative Sciences"

Identifizierung und Charakterisierung neuraler Akzeptorproteine der Polysialyltransferasen ST8Siall und ST8SialV

■ Projektleitung: Mühlhoff, Martina (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Geyer, Hildegard (Dr. rer. nat.), Biochemisches Institut, Justus-Liebig-Universität Gießen; Vogel, Ulrich (Prof. Dr. med.), Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Universität Würzburg; Förderung: DFG-Normalverfahren

Identification and characterization of sialic acid specific O-acetyltransferases

■ Projektleitung: Mühlenhoff, Martina (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: DeGroot, Raoul (Dr.), University of Utrecht, Niederlande; Förderung: HBRS PhD Programm „Molecular Medicine“

Originalpublikationen

- Bohm R, Freiberger F, Stummeyer K, Gerardy-Schahn R, von Itzstein M, Haselhorst T. Neisseria meningitidis serogroup B polysialyltransferase: insights into substrate binding. *Chembiochem* 2010;11(2):170-174
- Chaipan C, Steffen I, Tsegaye TS, Bertram S, Glowacka I, Kato Y, Schmokel J, Munch J, Simmons G, Gerardy-Schahn R, Pohlmann S. Incorporation of podoplanin into HIV released from HEK-293T cells, but not PBMC, is required for efficient binding to the attachment factor CLEC-2. *Retrovirology* 2010;7:47
- Dichtl K, Ebel F, Dirr F, Routier FH, Heesemann J, Wagener J. Farnesol misplaces tip-localized Rho proteins and inhibits cell wall integrity signalling in *Aspergillus fumigatus*. *Mol Microbiol* 2010;76(5):1191-1204
- Dickmanns A, Damerow S, Neumann P, Schulz EC, Lamerz AC, Routier FH, Ficner R. Structural basis for the broad substrate range of the UDP-sugar pyrophosphorylase from *Leishmania major*. *J Mol Biol* 2011;405(2):461-478
- Galuska SP, Geyer H, Bleckmann C, Röhrich RC, Maass K, Bergfeld AK, Mühlenhoff M, Geyer R. Mass spectrometric fragmentation analysis of oligosialic and polysialic acids. *Anal Chem* 2010;82(5):2059-2066
- Galuska SP, Geyer H, Weinhold B, Kontou M, Röhrich RC, Bernard U, Gerardy-Schahn R, Reutter W, Münster-Kühnel A, Geyer R. Quantification of nucleotide-activated sialic acids by a combination of reduction and fluorescent labeling. *Anal Chem* 2010;82(11):4591-4598
- Galuska SP, Rollenhagen M, Kaup M, Eggers K, Oltmann-Norden I, Schiff M, Hartmann M, Weinhold B, Hildebrandt H, Geyer R, Mühlenhoff M, Geyer H. Synaptic cell adhesion molecule SynCAM 1 is a target for polysialylation in postnatal mouse brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(22):10250-10255
- Haastert-Talini K, Schaper-Rinkel J, Schmitte R, Bastian R, Mühlenhoff M, Schwarzer D, Draeger G, Su Y, Scheper T, Gerardy-Schahn R, Grothe C. In Vivo Evaluation of Polysialic Acid as Part of Tissue-Engineered Nerve Transplants. *Tissue Eng Part A* 2010;16(10):3085-3098
- Kochlamazashvili G, Senkov O, Grebenyuk S, Robinson C, Xiao MF, Stummeyer K, Gerardy-Schahn R, Engel AK, Feig L, Semyanov A, Suppiramaniam V, Schachner M, Dityatev A. Neural cell adhesion molecule-associated polysialic acid regulates synaptic plasticity and learning by restraining the signaling through GluN2B-containing NMDA receptors. *J Neurosci* 2010;30(11):4171-4183
- Kotz A, Wagener J, Engel J, Routier FH, Echtenacher B, Jacobsen I, Heesemann J, Ebel F. Approaching the Secrets of N-Glycosylation in *Aspergillus fumigatus*: Characterization of the AfOch1 Protein. *PLoS One* 2010;5(12):e15729
- Koutsoudaki PN, Hildebrandt H, Gudi V, Skripuletz T, Skuljec J, Stangel M. Remyelination after cuprizone induced demyelination is accelerated in mice deficient in the polysialic acid synthesizing enzyme St8sialV. *Neuroscience* 2010;171(1):235-244
- Kustermann S, Hildebrandt H, Bolz S, Dengler K, Kohler K. Genesis of rods in the zebrafish retina occurs in a microenvironment provided by polysialic acid-expressing Muller glia. *J Comp Neurol* 2010;518(5):636-646
- Lamerz AC, Damerow S, Kleczka B, Wiese M, van Zandbergen G, Lamerz J, Wenzel A, Hsu FF, Turk J, Beverley SM, Routier FH. Deletion of UDP-Glucose Pyrophosphorylase Reveals a UDP-Glucose Independent UDP-Galactose Salvage Pathway in *Leishmania Major*. *Glycobiology* 2010;20(7):872-882
- Nacher J, Guirado R, Varea E, Alonso-Llosa G, Röckle I, Hildebrandt H. Divergent impact of the polysialyltransferases ST8SialI and ST8SialV on polysialic acid expression in immature neurons and interneurons of the adult cerebral cortex. *Neuroscience* 2010;167(3):825-837
- Pekcec A, Weinhold B, Gerardy-Schahn R, Potschka H. Polysialic acid affects pathophysiological consequences of status epilepticus. *Neuroreport* 2010;21(8):549-553
- Rey-Gallardo A, Escribano C, Delgado-Martin C, Rodriguez-Fernández JL, Gerardy-Schahn R, Rutishauser U, Corbi AL, Vega MA. Polysialylated neuropilin-2 enhances human dendritic cell migration through the basic C-terminal region of CCL21. *Glycobiology* 2010;20(9):1139-1146
- Schulz EC, Dickmanns A, Urlaub H, Schmitt A, Mühlenhoff M, Stummeyer K, Schwarzer D, Gerardy-Schahn R, Ficner R. Crystal structure of an intramolecular chaperone mediating triple-beta-helix folding. *Nat Struct Mol Biol* 2010;17(2):210-215
- Schulz EC, Neumann P, Gerardy-Schahn R, Sheldrick GM, Ficner R. Structure analysis of endosialidase NF at 0.98 Å resolution. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 2010;66(Pt 2):176-180
- Schulz EC, Schwarzer D, Frank M, Stummeyer K, Mühlenhoff M, Dickmanns A, Gerardy-Schahn R, Ficner R. Structural basis for the recognition and cleavage of polysialic acid by the bacteriophage K1F tailspike protein EndoNF. *J Mol Biol* 2010;397(1):341-351

Übersichtsarbeiten

Hildebrandt H, Mühlenhoff M, Gerardy-Schahn R. Polysialylation of NCAM. *Adv Exp Med Biol* 2010;663:95-109

Abstracts

2010 wurden 30 Abstracts publiziert.

Promotionen

Damerow, Sebastian (Dr. rer. nat.): Identification and Characterization of *Leishmania major* UDP-sugar Pyrophosphorylase and Determination of Its Impact in UDP-galactose Metabolism.

Freiberger, Friedrich (Dr. rer. nat.): Structure-function relationships and application of neisserial polysialyltransferase of serogroup B.

Röckle, Iris (Dr. rer. nat.): Role of polysialic acid and NCAM in interneuron development.

Schiff, Miriam (Dr. rer. nat.): Development of the dopaminergic system and the reticular thalamic nucleus in polysialic acid-deficient mice.

Diplome

Baumann, Anna-Maria (Dipl. Biochem.): Charakterisierung der putativen humanen Sialat O-Acetyltransferase CASd1.

Fiebig, Timm (Dipl. Biochem.): Studien zur Expression und funktionellen Charakterisierung der Kapselpolymerase aus *Neisseria meningitidis* Serogruppe X.

Konze, Sarah Anna (Dipl. Biochem.): Die Bedeutung der heterotrophen CO₂-Fixierung von *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.): Editorial Board Member von *Glycobiology*; DFG-Fachgutachter in der Study Section „Molekulare Biologie“; Hauptorganisator der internationalen Tagung „Sialoglyco 2010“ in Potsdam.

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

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

■ Direktor: Prof. Dr. Michael Manns

Tel.: 0511 / 532-3306 • 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 sowie die 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 Forschungsverbänden wie den Sonderforschungsbereichen 738 („Transplantation, Sprecher“), SFB 621 („Darm“), Transregio SFB/TRR 77 („Liver Cancer“, stellv. Sprecher), klinische Forschergruppe KFO119 („HCC“), Graduiertenkolleg, Exzellenzcluster REBIRTH, DFG und BMBF Einzelanträge sowie Kompetenznetz Hepatitis (Sprecherfunktion), Kompetenznetz Darmerkrankungen, IFB-Transplantation, EU-Projekte sowie nationale und internationale Stiftungen wie die Bill & Melinda Gates Foundation. 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 TRR 77.

Forschungsprojekte

Relevanz der Heterologen Immunität für den Ausgang und Verlauf von Virusinfektionen. Bedeutung für die Impfstoffentwicklung am Beispiel der Hepatitis-C-Virusinfektion

Infektionen mit viralen Erregern sind eine der häufigsten Ursachen für Erkrankungen beim Menschen. Der Verlauf einer solchen Infektion ist zwischen Individuen äußerst variabel, die Schwere der Symptome und auftretende Pathologien als auch der Ausgang der Infektion (d.h. Chronifizierung oder Ausheilung) kann nur bedingt vorhergesehen werden. Einfluss auf den Hergang einer Virusinfektion hat neben genetischen und viralen Faktoren auch das immunologische Gedächtnis des Immunsystems. Eine zentrale Rolle bei der Abwehr von Viren haben antigen-spezifische T-Zellen, die nach der Beseitigung eines Erregers Gedächtniszellen bilden. Kreuzreaktive Gedächtniszellen, entstanden aufgrund vorhergegangener Infektionen mit anderen Erregern, können bei einer akuten Virusinfektion reaktiviert werden und wesentlich zur Immunantwort gegen das neue Pathogen beitragen. Dieses ist ein zentraler Aspekt der heterologen Immunität. Die Proliferation kreuzreaktiver Gedächtniszellen kann unterschiedliche Effekte haben, einerseits ist eine Protektion gegen das neue Pathogen möglich, es kann aber auch zu einer verstärkten Immunpathologie kommen oder durch Veränderung des TZR-Repertoires zu Virus-Escape führen. Entscheidend für eine antigen-spezifische Immunantwort sind der T-Zellrezeptor und das verfügbare Repertoire an T-Zellrezeptoren. Jede neue Infektion beeinflusst das TZR und verändert das immunologische Gedächtnis. Unterschiede des TZR-Repertoires im Verlauf verschiedener Virusinfektionen werden im Wesentlichen von der Privaten Spezifität des TZR-Repertoires determiniert und können unterschiedliche Verläufe von Virusinfektionen erklären (Cornberg et al., J. Clin. Invest. 2006, Cornberg et al., J. Immunol. 2010). Insbesondere sind unterschiedliche Verläufe als auch unterschiedliche Immunantworten während der akuten

HCV-Infektion zu beobachten. Unsere Arbeitshypothese ist, dass die Struktur, Diversität und möglicher Kreuzreaktivität des TZR-Repertoires der an der Immunantwort beteiligten CD8+ T-Zellen den Verlauf einer akuten HCV-Infektion beeinflussen. In aktuell DFG- und BMBF- geförderten Projekten wird untersucht, ob die Evolution des TZR-Repertoires kreuzreaktiver HCV-spezifischer T-Zellen den natürlichen Verlauf einer akuten HCV-Infektion beeinflussen kann und welche Bedeutung dies für die Entwicklung eines HCV-Impfstoffes haben könnte.

Private Spezifität und T-Zellrezeptorrepertoire der CD8+ T-Zellantwort im Verlauf der akuten HCV-Infektion

Wir haben begonnen, systematisch das Konzept der „Privaten Spezifität“ und „Allgemeinen Spezifität“ bei Patienten mit akuter HCV-Infektion zu untersuchen. Eine ex vivo Analyse der Epitophierarchie zeigte individuelle Muster bei Patienten mit akuter Hepatitis C (Abbildung 1).

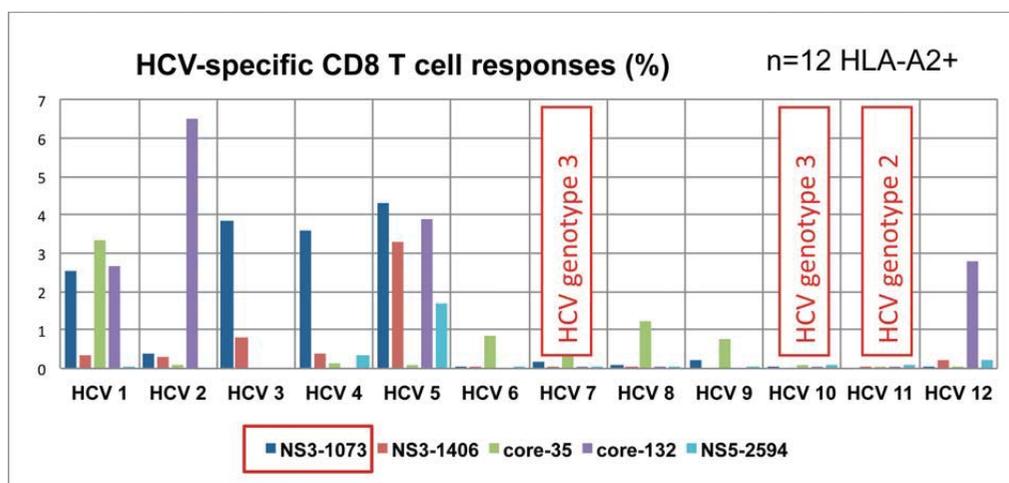


Abb. 1: HCV-spezifische CD8+ T-Zellantworten bei 12 HLA-A2+ Patienten. Insgesamt wurden Immunantworten gegen fünf verschiedene Epitope analysiert. Alle Patienten zeigen eine unterschiedliche Immunhierarchie. Die Tetramere waren spezifisch für HCV-Genotyp 1. Dennoch zeigten sich unterschiedliche Immunhierarchien bei HCV-G1-Patienten.

Bei Patienten (alle HCV-Genotyp 1) mit vergleichbarer Frequenz HCV-NS3(1073)-spezifischer CD8+ T-Zellen zeigten sich individuelle Unterschiede im TZR-Repertoire (Abbildung 2B und Tabelle 1), die mit dem Konzept der „Privaten Spezifität“ vereinbar sind. Als „Allgemeine Spezifität“ bezeichnen wir die Ergebnisse, dass die TZR-V-beta-Kette 6.2 bei allen Patienten detektiert wurde (Abbildung 2B).

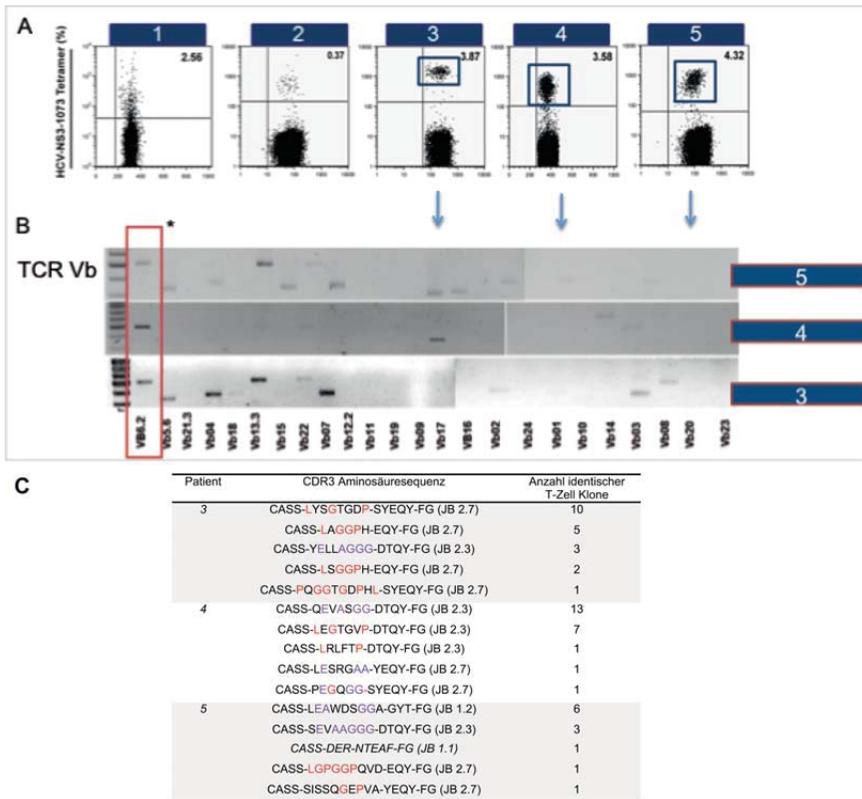


Abb. 2: A) HCV-NS31073-Tetramer Färbung ex-vivo bei HLA-A2+ Patienten mit akuter Hepatitis C (HCV-Genotyp 1). B) TZR-V-beta Repertoire HCV-NS31073-sortierter CD8+ T-Zellen zeigt sowohl Unterschiede als auch Gemeinsamkeiten in verschiedenen Patienten. *Vb6.2 wird bei allen Patienten detektiert (Allgemeine Spezifität). C) CDR3 Aminosäuresequenz sortierter HCV-NS3(1073)-spezifischer CD8+ T-Zellen. Subklonierung und Sequenzierung der V-beta 6.2-spezifischen PCR-Produkte ergaben die Identifizierung zweier Aminosäuremotive in der CDR3-Region (rot=LXGXP-J-beta 2.7 und lila=EXAXG-J-beta-2.3).

Bei Patienten (alle HCV-Genotyp 1) mit vergleichbarer Frequenz HCV-NS3(1073)-spezifischer CD8+ T-Zellen zeigten sich individuelle Unterschiede im TZR-Repertoire (Abbildung 2B und Tabelle 1), die mit dem Konzept der „Privaten Spezifität“ vereinbar sind. Als „Allgemeine Spezifität“ bezeichnen wir die Ergebnisse, dass die TZR-V-beta-Kette 6.2 bei allen Patienten detektiert wurde (Abbildung 2B).

Bei der Analyse der CDR3-Aminosäuresequenz waren wir in der Lage Motive herauszuarbeiten, die bei unterschiedlichen Patienten vorkommen (Abbildung 2C). Eine Assoziation der unterschiedlichen Qualität mit dem klinischen Verlauf wird in laufenden Projekten bearbeitet. Ob im jeweiligen Patienten trotz Infektion mit dem gleichen HCV-Genotyp unterschiedliche Virusvarianten vorliegen und inwiefern diese einen Einfluss auf das TZR haben, wird aktuell in einem 2010 bewilligtem Projekt im SFB900 untersucht. Unsere Hypothese ist, dass die unterschiedlichen TZR-Repertoires zum Teil durch Proliferation kreuzreaktiver CD8+ T-Zellen resultieren. Aktuell wir untersucht, ob die HCV-spezifischen

T-Zelllinien überlappende Peptide, spezifisch für heterologe Pathogene (CMV, Influenza, EBV), kreuzreaktiv erkennen.

HCV-spezifische Immunantworten bei HCV-seronegativen Personen

Das Konzept, dass kreuzreaktive CD8+ Memory T-zellen an der Immunantwort bei akuter HCV-Infektion partizipieren können, wird unterstützt durch unsere Ergebnisse bei HCV-seronegativen Probanden. In zwei von 22 HCV-seronegativen Probanden konnten wir ex vivo HCV-NS3(1073)-spezifische CD8+ T-Zellantworten detektieren (in einem Fall sogar mit Tetramerfärbung) (Abbildung 3).

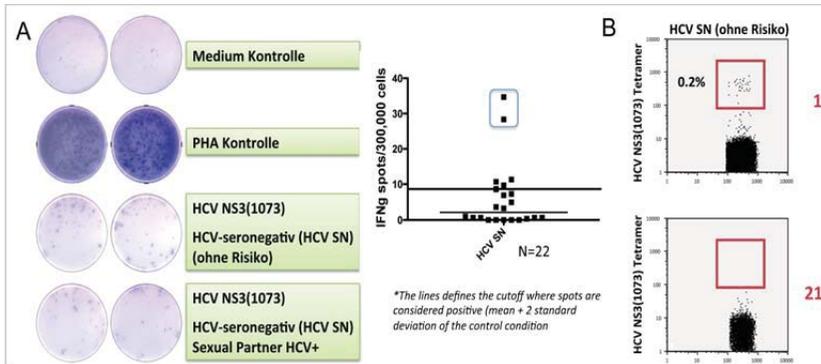


Abb. 3: Ex vivo Analyse von HCV-NS31073-spezifischen CD8+ T-Zellantworten bei HCV-seronegativen Personen. A) Interferon gamma Antwort im Elispot, B) Tetramerfärbung

Die T-Zellen im Memory Pool können potenziell während einer akuten HCV-Infektion proliferieren. Um dieses Szenario in vitro nachzuahmen, haben wir PBMC von 60 HCV-seronegativen Probanden (HLA-A2 positiv) und unterschiedlichem Risikoprofil für eine HCV-Infektion mit HCV-NS3(1073)-Peptid in vitro stimuliert. Passend zum Konzept der „Privaten Spezifität“, konnten wir in einigen Fällen HCV-NS3(1073)-spezifische CD8+ T-Zellen expandieren (Abbildung 4). In einem Fall (Person ohne erhöhtes Risiko für eine HCV-Infektion) betrug die HCV-NS3(1073)-spezifische CD8+

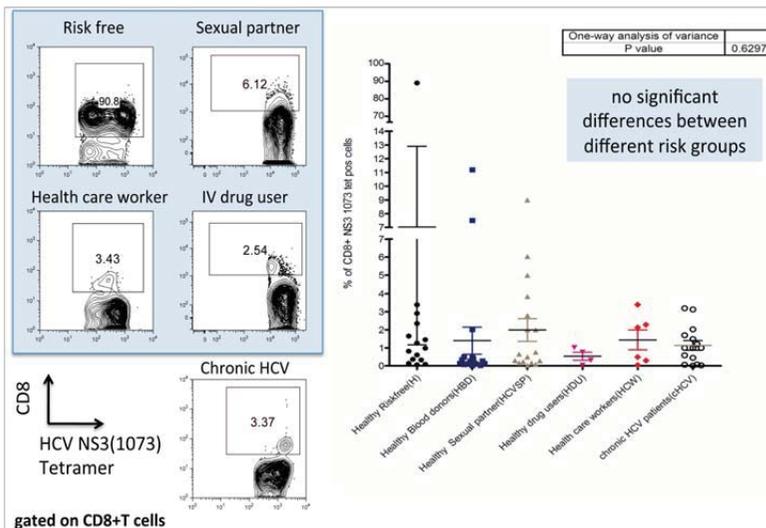


Abb. 4: HCV-S31073- spezifische CD8+ T-Zellantworten bei HLA-A2 positiven HCV-seronegativen Personen mit unterschiedlichen Risikoprofilen (n=60) und HLA-A2 positiven Patienten mit chronischer Hepatitis C (n=15) nach 3 Wochen in vitro Stimulati-on mit HCV-NS31073-Peptid und T2-Zellen.

T-Zellpopulation sogar mehr als 75% nach 3 Wochen Peptidstimulation in vitro (Abbildung 4). Insgesamt konnten wir keinen Unterschied in Hinsicht auf das Risikoprofil (Sexualpartner, Drogenkonsum, kein Risiko, etc.) feststellen.

Wir haben bereits bei einigen HCV-seronegativen Personen das T-Zellrezeptorrepertoire der HCV-NS3(1073)-spezifischen Immunantwort analysiert. Wie bei den Patienten mit akuter HCV-Infektion war Vb6.2 bei allen bisher analysierten Personen positiv. Innerhalb des Vb6.2-Repertoires zeigten sich vergleichbare CDR3 Motive (Abbildung 5).

Das TZR-Repertoire der HCV-NS3(1073)-spezifischen Immunantwort bei der Person mit >75% Spezifität stellte sich als sehr oligoklonal heraus, nur die V-beta-Kette 6.2 war nachweisbar und die Klonalität sehr fokussiert (Abbildung 5).

Interessant ist, dass die dominanten Klone ebenfalls die bei den Patienten mit akuter HCV-Infektion detektierten CDR3-Motive aufwiesen.

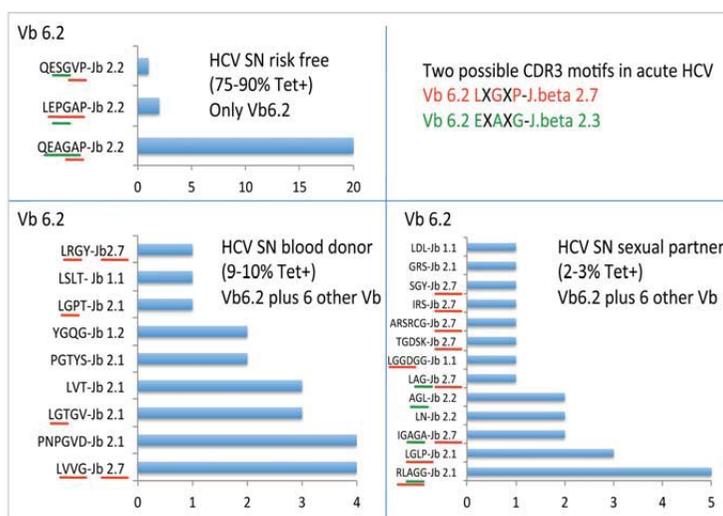


Abb. 5: T-Zellrezeptor-Vb6.2-Repertoire der HCV-NS31073-spezifische CD8+ T-Zellantwort bei 3 HLA-A2 positiven HCV-seronegativen Personen mit unterschiedlichen Risikoprofilen.

Unsere Ergebnisse suggerieren, dass die detektierten T-Zellklone vermutlich im Fall einer akuten HCV-Infektion expandieren würden und einen wesentlichen Anteil an der Immunantwort während der akuten Hepatitis C ausmachen können. Ob dieses TZR-Repertoire dann protektiv ist oder eine Immunpathologie auslöst bleibt spekulativ. In diesem Zusammenhang ist interessant, dass in einer italienischen Arbeit zwei Fälle einer subfulminanten akuten Hepatitis C berichtet wurden, die eine sehr dominante HCV-NS3(1073)-spezifische CD8+ T-Zellantwort aufwiesen. Trotz dieser starken CD8+ T-Zellantwort und der deutlichen Symptome, haben beide Patienten eine chronische HCV-Infektion entwickelt (Urbani et al., J. Exp. Med. 2005). In dieser Arbeit wurde das TZR-Repertoire nicht untersucht. Es ist durchaus möglich, dass das HCV-NS3(1073)-spezifische TZR-Repertoire bei diesen zwei Patienten oligoklonal war und dadurch zu einem schnellen Virus-Escape geführt hat (wie im Mausmodell beschrieben (Cornberg et al., J. Clin. Invest. 2006). Eine andere Möglichkeit ist, dass die Proliferation kreuzreaktiver CD8+ T-Zellen zwar zu einer quantitativ starken HCV-NS3(1073)-spezifischen Antwort geführt hat, diese aber eine geringe Avidität hatte und nicht protektiv war, sondern Immunpathologie ausgelöst hat. Diese Hypothesen werden derzeit in aktuellen Projekten meiner Arbeitsgruppe untersucht. Die Ergebnisse könnten grundlegende Bedeutung für die Weiterentwicklung peptidbasierter Impfungen haben, sowie für die Entwicklung neuer Immuntherapien (adoptiver Transfer von T-Zellen). Daher werden aktuell analoge Untersuchungen mit Proben von gesunden Probanden durchgeführt werden, die prophylaktisch mit dem HCV-Peptidimpfstoff IC-41 geimpft wurden, welches als ein Bestandteil das HCV-Epitop NS31073 beinhaltet.

Eine Impfung von HCV-seronegativen Probanden mit IC-41 führt bei einigen der Probanden zu einer Proliferation von HCV-NS3(1073)-spezifischen CD8+ T-Zellen. Passend zum Konzept der privaten Spezifität ist, dass nicht in allen Probanden eine HCV-spezifische Immunantwort detektiert wurde und dass die HCV-NS3(1073)-Tetramerpopulation in den Respondern unterschiedliche Muster aufweist.

Unsere hier dargestellten Ergebnisse wurden auf internationalen Kongressen (EASL, AASLD, New England Immunology Conference) präsentiert: 1. Schlaphoff V et al. Private Specificity of the Antiviral CD8+T-Cell Response: Importance for Vaccine Development for Viral Hepatitis. *Hepatology* 48 (4): 1012A-1012A, 2008.2. Bakshi R et al. Frequency and T-Cell Receptor (TCR) Repertoire of Hepatitis C Virus (HCV)-Specific CD8 T-Cells in HCV-Seronegative Individuals. *Journal of Hepatology* 52: S263-S264, 2010.

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (PD Dr.); Kooperationspartner: Schlaphoff, Verena (Dr. rer. nat.), Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.), Manns, Michael P. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, BMBF

Weitere Forschungsprojekte

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

■ Projektleitung: Bachmann, Oliver (PD Dr.); Förderung: DFG, SFB 621: Pathobiologie der intestinalen Mukosa

Beurteilung von Apoptosemarkern, die die Chemosensitivität von HCC bestimmen und eine frühe Identifizierung von Chemotherapie-resistenten Patienten ermöglichen

■ Projektleitung: Bantel, Heike (Prof. Dr.), Lehner, Frank (Dr.); Förderung: DFG, Förderkennzeichen SFB/TRR77

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

■ Projektleitung: Bantel, Heike (Prof. Dr.); Förderung: DFG, Förderkennzeichen BA-2092/9-2

Klinische Relevanz von Zelltodmechanismen bei Lebererkrankungen

■ Projektleitung: Bantel, Heike (Prof. Dr.); Förderung: BMBF, Förderkennzeichen 01FP09104B

Evolution des Hepatitis C Virus (HCV)-spezifischen T-Zellrezeptor-Repertoires im Kontext heterologer Immunität: Bedeutung für den Verlauf der akuten HCV-Infektion und für die HCV-Impfstoffentwicklung

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (PD Dr.); Förderung: DFG, Förderkennzeichen INST 192/370-1 (SFB 900/1)

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

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

Role of heterologous immunity for natural resistance to HCV infection

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (PD Dr.); Förderung: BMBF, Förderkennzeichen 01KI0788

Kompetenznetz Hepatitis, Projekt 1.1 und Projekt 3.6

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (PD Dr.), Manns, Michael P. (Prof. Dr.); Förderung: BMBF, Förderkennzeichen 01KI0601

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

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (PD Dr.), Manns, Michael P. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: MSD SHARP & DOHME GMBH

Hepatitis C - Genotyp 2/3 Register im Kompetenznetz Hepatitis

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (PD Dr.); Kooperationspartner: MSD SHARP & DOHME GMBH

Hepatitis B - Register im Kompetenznetz Hepatitis

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (PD Dr.); Kooperationspartner: Roche Pharma AG

Viral infection of hepatocytes

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas (Dr.); Kooperationspartner: Urban, S. (Prof.) / Universität Heidelberg; Förderung: DFG, HA 4393/2-1

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

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

Antigenspezifische regulatorische T Zellen zur Therapie der allogenen Transplantatabstossung

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

Identifikation, molekulare Charakterisierung und Isolation regulatorischer T Zellen

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

Leberbiopsieprogramm 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; 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

Humane regulatorische T Zellen in der Transplantation solider Organe

■ Projektleitung: Jaeckel, Elmar (Dr.); Kooperationspartner: Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation; Förderung: BMBF

Optimierung der Diagnostik und Therapie der Autoimmunhepatitis durch differenzierte Untersuchung der adaptiven Immunantwort

■ Projektleitung: Jaeckel, Elmar (Dr.); Kooperationspartner: KFO250; Förderung: DFG, KFO250, TP07

Kardiovaskuläre Risikomarker in der Therapie der chronischen Hepatitis C Virus Infektion

■ Projektleitung: Jaeckel, Elmar (Dr.); Kooperationspartner: Roche Pharma GmbH; Förderung: Roche Pharma GmbH

p53-abhängige Virusreplikation im transgenen HCC Maus Mosaik Modell zur Aktivierung von chimären T Zellen

■ Projektleitung: Sauer, Martin (Prof. Dr.), Kubicka, Stefan (Prof. Dr.); Förderung: DFG, Antragsnr.: KU1213/6-1

Gentherapeutische Strategien zur Verbesserung der Hepatozyten-Transplantation

■ Projektleitung: Kubicka, Stefan (Prof. Dr.), Malek, Nisar (Prof. Dr.); Förderung: DFG Projekt C1 im Rahmen des SFB 738: Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate

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, Antragsnr.: 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, Transregio-SFB TRR77, Teilprojekt C07

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

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

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

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

Lentiviral induzierte insertionelle Mutagenese in der Gentherapie von hereditären Lebererkerkrankungen“.

Teilprojekt C3 im SFB 737: Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate

■ Projektleitung: Ott, Michael (Prof. Dr.), Modlich, Ute (Dr. rer. nat.), Michael P. Manns (Prof. Dr.), Leiter des Gesamtprojekts; Kooperationspartner: Partnergruppen des SFB738; Förderung: DFG

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

■ Projektleitung: Ott, Michael (Dr.), Michael P. Manns (Prof. Dr.), Leiter der „Junior Research Group“, Bock, Michael (Dr.); Kooperationspartner: Cantz, Tobias (Dr.), Junior Research Group “Stem cells“, Schambach, Axel (Dr.), Experimentelle Hämatologie u.a.

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

CLIF Acute-oN-ChrONic Liver Failure in Cirrhosis (CANONIC) Core Study

■ Projektleitung: Rifai, Kinan (PD Dr.); Kooperationspartner: CLIF Consortium and EASL/ Unterstützung durch Grifols, Spain

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

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

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)

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

Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate Teilprojekt: "Gentherapeutische Strategien zur Verbesserung der Hepatozyten Transplantation"

■ Projektleitung: Malek, Nisar (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG (SFB 738)

Identifizierung und funktionelle Analyse neuer Wirkstoffkandidaten

■ Projektleitung: Malek, Nisar (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kalesse, Markus (Prof. Dr. rer. nat.), LUH, Frank, Ronald (Dr. rer. nat.), HZI; Förderung: BMBF (im Rahmen des BioProfile Programms)

Arbeitsgruppe Zellproliferationskontrolle

■ Projektleitung: Malek, Nisar (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Gaestel, Matthias (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (Exzellenzcluster REBIRTH)

Identifizierung und funktionelle Analyse neuer Wirkstoffkandidaten

■ Projektleitung: Malek, Nisar (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kalesse, Markus (Prof. Dr. rer. nat.), LUH, Frank, Ronald (Dr. rer. nat.), HZI; Förderung: BMBF (im Rahmen des BioProfile Programms)

Liver cancer - from molecular pathogenesis to targeted therapies Teilprojekt: Die Regulation der Zentrosomenduplikation durch SCF Ubiquitin-Ligasen als pathophysiologischer Faktor in der Hepatokarzinogese

■ Projektleitung: Malek, Nisar (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG (SFB/Transregio 77)

Molekulare Analyse Differenzierungs- Induzierter Seneszenz im Rahmen der Tumorentstehung

■ Projektleitung: Uta Kossatz-Böhlert (Dr. rer. nat), Malek, Nisar (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Untersuchungen zum Stellenwert des Notch Signalwegs an der Metastasierung des duktales Pankreaskarzinoms und seinen Einfluss auf Tumorstammzellen

■ Projektleitung: Plentz, Ruben (Dr.); Förderung: DFG, Förderkennzeichen PL468/4-1

Untersuchung zur Rolle des Notch- und JAK/STAT-Signalwegs an der Entstehung von PanINs, IPMNs und PDACs sowie deren genetische und pharmakologische Inhibition

■ Projektleitung: Plentz, Ruben (Dr.); Förderung: TUI Stiftung, Förderkennzeichen AZ 68/09

Untersuchungen zum Stellenwert des Hedgehog Signalwegs an der Karzinogenese des cholangiozellulären Karzinoms

■ Projektleitung: Plentz, Ruben (Dr.); Förderung: Hoselmann Stiftung

„Cellular mechanisms of intestinal bicarbonate transport: Physiological significance and molecular interactions of the apical Cl-/HCO₃- exchangers Slc26a6 and Slc26a3 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

■ Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Kooperationspartner: DeJonge, Hugo Rotterdam, Donowitz, Mark und Weinman, Ed, Baltimore, Chris Yun, Emory, Matthias Hornef, MHH, u.a.; Förderung: DFG, SFB 621 „Pathophysiologie der intestinalen Mukosa“ Projekt 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: Hugo deJonge, Rotterdam, Georg Lamprecht, Tübingen; Förderung: Mukoviszidose e.V. Stiftung: Schwerpunktförderung

“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.); Förderung: B. Braun Melsungen AG

Ernährungsstatus, Aktivität und Muskelkraft unter heimparenteraler Ernährung

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

„Molekulare Grundlagen der mukosalen Regulation humaner UDP-Glukuronosyl-transferasen (UGT)“ 07/2009-07/2013

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

„Regulation hepatokarzinogenen metabolisierender UGT1A Gene und HCC-Entwicklung in humanisierten UGT1A-SNP Mäusen“ Beginn 01.01.2010-31.12.2013

■ Projektleitung: Strassburg, Christian (Prof. Dr.), Manns, Michael P. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kooperation Hannover-Heidelberg; Förderung: DFG, TR77 Projekt A4

Prädiktionsfaktoren für Posttransplantationsüberleben. IFB-TX

■ Projektleitung: Strassburg, Christian (Prof. Dr.), Weismüller, Tobias (Dr.); Förderung: Teilfinanzierung IFB-TX

Untersuchungen zur Rolle von Nrf2, c-jun, mTor für die Hepatokarzinogenese

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

Untersuchungen zur Bedeutung von c-myc für die Hepatokarzinogenese

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (PD Dr.); Förderung: DFG, SFB/ TRR77

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

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

Untersuchungen zur differentiellen Bedeutung von Chk2, p53 und p21 für die Hepatokarzinogenese

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (PD Dr.); Förderung: Wilhelm-Sander-Stiftung

The Role of BID phosphorylation in liver diseases

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

Europäische Union „HepAcute“-network

■ Projektleitung: Wedemeyer, Hans-Heinrich (Prof. Dr.), Manns, Michael P. (Prof. Dr.), Cornberg, Markus (PD Dr.); Förderung: Partner 3; Coordinator WP7

Teilprojekt A5: Die Bedeutung von Immun-Escape und viraler Fitness für den klinischen Verlauf der Hepatitis-C-Virusinfektion

■ Projektleitung: Wedemeyer, Hans-Heinrich (Prof. Dr.), Wölk, B.; Förderung: DFG, Förderkennzeichen SFB 900/1

Teilprojekt 37: Hepatitis Virus Infections and Solid Organ Transplantation

■ Projektleitung: Wedemeyer, Hans-Heinrich (Prof. Dr.); Förderung: BMBF-Integriertes Forschungs und Behandlungszentrum Transplantation, Förderkennzeichen 01E00802

Resistance to hepatitis C virus infection Project I: 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.), Cornberg, Markus (PD Dr.); Förderung: BMBF, Förderkennzeichen 01K10788

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

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

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

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

International Research Training Group 1273 (IRTG 1273) Effects of type 1 interferons on NK cells: Implications for hepatitis c virus infections

■ Projektleitung: Wedemeyer, Hans-Heinrich (Prof. Dr.)

Immunological Imprints in different Phases of a Hepatitis B Virus Infection

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (PD Dr.), Wedemeyer, Hans-Heinrich (Prof. Dr.); Förderung: Structmed MHH

Novel Mouse Models for Testing HIV and HCV Vaccines

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

HDV-specific T cell responses in patients being treated within the trial A multicenter randomised study comparing the efficacy of adefovir dipivoxil vs. pegylated interferon-alfa-2a plus placebo vs. adefovir dipivoxil plus pegylated interferon-alfa-2a for the treatment of chronic delta hepatitis

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

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

Die Bedeutung von Zink für die Pathogenese der Hepatitis C Virusinfektion

■ Projektleitung: Wedemeyer, Hans-Heinrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Falk Foundation

Analyse der Interaktion von Mastzellen und natürlichen Killerzellen in der Tumorummunologie

■ Projektleitung: Wedemeyer, Jochen (PD Dr.); Kooperationspartner: AG Greten, Tim (Prof. Dr.), Korangy, F. (Dr.); Förderung: Krebshilfe

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

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

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

■ Projektleitung: Wedemeyer, Jochen (PD Dr.), Lankisch, Tim (Dr.), Weismüller, Tobias (Dr.); Förderung: BMBF, IFB-TX
Projektnummer: 19

„Analyse der Migration von CD8-positiven Memory T-Zellen nach wiederholter Antigenstimulation“

■ Projektleitung: Wirth, Thomas (Dr.); Förderung: DFG, Projekt WI 3308/2-1

„Liver cancer - from molecular pathogenesis to targeted therapies“

■ Projektleitung: Wirth, Thomas (Dr.); Förderung: DFG, SFB TRR77 Transregio, Teilprojekt C2

Untersuchungen zum Lebenszyklus von Hepatitisviren im Mausmodell

■ Projektleitung: Wursthorn, Karsten (Dr.); Kooperationspartner: Kooperation mit HZI, Carlos Guzman

Bestimmung von Seromarkern bei chronischer Hepatitis B Virusinfektion

■ Projektleitung: Wursthorn, Karsten (Dr.), Wedemeyer, Hans-Heinrich (Prof. Dr.), 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

Hepatitis B Therapie: Optimierung durch phänotypische Evaluation (HOPE)

■ Projektleitung: Wursthorn, Karsten (Dr.), Protzer, Ulrike (Prof. Dr.); Förderung: BMBF, Förderkennzeichen 01ES0819

Saisonale Grippeimpfstudie bei Transplantierten und gesunden Kontrollen - Flud Tx

■ Projektleitung: Wursthorn, Karsten (Dr.), Manns, Michael P. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: IFB Tx, Novartis Vaccines and Diagnostics

Prävention der Hepatitis B Reinfektion nach Lebertransplantation mit Entecavir Monotherapie nach kurzzeitiger HBIG Gabe - Eine Pilotstudie

■ Projektleitung: Wursthorn, Karsten (Dr.), Wedemeyer, Hans-Heinrich (Prof. Dr.), Manns, Michael P. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: IFB Tx, BMS

Research Group "Liver Regeneration"

■ Projektleitung: Zender, Lars (Prof. Dr.); Förderung: DFG / "Rebirth" Cluster of Excellence

"RNAi Screening for Synthetic Lethalities and Treatment response Modifiers of Targeted Therapies in Hepatocellular Carcinoma

■ Projektleitung: Zender, Lars (Prof. Dr.); Förderung: DFG, SFB, TRR77, Project B4

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

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

Entwicklung eines neuen Sonographiesimulators auf der Basis eines optischen Trackingsystems

■ Projektleitung: Gebel, Michael (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Jehle, G., Schallware, Stellung des Aufnahmesystems, Softwareentwicklung

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

■ Projektleitung: Gebel, Michael (Prof. Dr.), Rifai, Kinan (PD Dr.), Potthoff, Andrej (Dr.); Kooperationspartner: Jehle, G., Schallware

Quantitative Analyse der Phasen der Echokonstrastsonographie

■ Projektleitung: Gebel, Michael (Prof. Dr.), Rifai, Kinan (PD Dr.), Potthoff, Andrej (Dr.)

Evaluation und Entwicklung alternative Verfahren zur quantitativen eindimensionalen dynamischen transienten Elastographie

■ Projektleitung: Rifai, Kinan (PD Dr.), Gebel, Michael (Prof. Dr.), Potthoff, Andrej (Dr.); Förderung: Zonare

Evaluation der ARFI-Verfahrens zur Leberfibrosequantifizierung bei HCV-Infektion im Vergleich zur Leberbiopsie und serologischen Score wie Apri-Score und ELF-Score Studienleitung Frau Dr.Friedrich-Rust, Prof.Dr.Sarrazin, Frankfurt

■ Projektleitung: Rifai, Kinan (PD Dr.), Gebel, Michael (Prof. Dr.), Potthoff, Andrej (Dr.); Förderung: Siemens Support

Prognostische Bedeutung der quantitativen eindimensionalen dynamischen transienten Elastographie (ARFI) bei therapeutischen Interventionen bei Lebererkrankungen und nach Lebetransplantation

■ Projektleitung: Rifai, Kinan (PD Dr.), Potthoff, Andrej (Dr.), Gebel, Michael (Prof. Dr.); Förderung: Siemens-Support

Histogrammbasierte statistische Bildanalyse (ASQ) zur Diagnose von Lebererkrankungen

■ Projektleitung: Potthoff, Andrej (Dr.), Boozari, Bitra (Dr.), Bleck, J. (Prof. Dr.), Gebel, Michael (Prof. Dr.); Förderung: Toshiba-Support

Sonographische Indikatoren für die Prognose und den Therapieerfolg bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

■ Projektleitung: Agne, Clemens (Dr.), Gebel, Michael (Prof. Dr.); Förderung: Siemens-Support

„Biliary complications in primary sclerosing cholangitis (PSC) before and after liver transplantation“

■ Projektleitung: Wedemeyer, Jochen (PD Dr.), Lankisch, Tim (Dr.), Weismüller, Tobias (Dr.); Kooperationspartner: Mosaiques Diagnostics, GmbH; Förderung: BMBF, IFB-Tx

Etablierung des Deutschen Registers Akutes Leberversagen

■ Projektleitung: Hadem, Johannes (Dr.), Canbay, A. (Prof. Dr.), Tacke, F. (PD Dr.); Kooperationspartner: Unikliniken Essen und Aachen

Retrospektive Untersuchung zur Ätiologie des akuten Leberversagens an deutschen Universitätskliniken

■ Projektleitung: Hadem, Johannes (Dr.); Kooperationspartner: Canbay, A. (Prof. Dr.), Uniklinik Essen, Tacke, F. (PD Dr.), Uniklinik Aachen

Angiopietin-2 als Biomarker beim akuten Leberversagen

■ Projektleitung: Hadem, Johannes (Dr.), Kumpers, P. (PD Dr.), Lukasz, A. (Dr.); Kooperationspartner: PD P. Kumpers, Nephrologie, Uniklinik Münster, Dr. A. Lukasz, Nephrologie MHH

Originalpublikationen

Bachmann O, Juric M, Seidler U, Manns MP, Yu H. Basolateral ion transporters involved in colonic epithelial electrolyte absorption, anion secretion, and cellular homeostasis. *Acta Physiol (Oxf)* 2011;201(1):33-46

Becker PD, Legrand N, van Geelen CM, Noerder M, Huntington ND, Lim A, Yasuda E, Diehl SA, Scheeren FA, Ott M, Weijer K, Wedemeyer H, Di Santo JP, Beaumont T, Guzman CA, Spits H. Generation of human antigen-specific monoclonal IgM antibodies using vaccinated "human immune system" mice. *PLoS One* 2010;5(10):e13137

Behrendt P, Buchenauer T, Horn R, Brabant G, Jacobs R, Bode F, Stephan M, Nave H. Diet-induced obesity, exogenous leptin-, and MADB106 tumor cell challenge affect tissue leukocyte distribution and serum levels of cytokines in F344 rats. *Endocrine* 2010;38(1):104-112

Bitzegeio J, Bankwitz D, Hueging K, Haid S, Brohm C, Zeisel MB, Herrmann E, Iken M, Ott M, Baumert TF, Pietschmann T. Adaptation of hepatitis C virus to mouse CD81 permits infection of mouse cells in the absence of human entry factors. *PLoS Pathog* 2010;6:e1000978

Boozari B, Mundt B, Woller N, Strüver N, Gurlevik E, Schache P, Kloos A, Knocke S, Manns MP, Wirth TC, Kubicka S, Kühnel F. Antitumoural immunity by virus-mediated immunogenic apoptosis inhibits metastatic growth of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2010;59(10):1416-1426

Boozari B, Potthoff A, Mederacke I, Hahn A, Reising A, Rifai K, Wedemeyer H, Bahr M, Kubicka S, Manns M, Gebel M. Evaluation of sound speed for detection of liver fibrosis: prospective comparison with transient dynamic elastography and histology. *J Ultrasound Med* 2010;29(11):1581-1588

Brandt D, Volkman X, Anstätt M, Länger F, Manns MP, Schulze-Osthoff K, Bantel H. Serum biomarkers of cell death for monitoring therapy response of gastrointestinal carcinomas. *Eur J Cancer* 2010;46(8):1464-1473

Brufau G, Bahr MJ, Stael B, Claudel T, Ockenga J, Boker KH, Murphy EJ, Prado K, Stellaard F, Manns MP, Kuipers F, Tietge UJ. Plasma bile acids are not associated with energy metabolism in humans. *Nutr Metab (Lond)* 2010;7:73

Bürgel B, Friesland M, Koch A, Manns MP, Wedemeyer H, Weissenborn K, Schulz-Schaeffer WJ, Pietschmann T, Steinmann E, Ciesek

- S. Hepatitis C virus enters human peripheral neuroblastoma cells - evidence for extra-hepatic cells sustaining hepatitis C virus penetration. *J Viral Hepat* 2010;DOI: 10.1111/j.1365-2893.2010.01339.x
- Chen M, Singh A, Xiao F, Dringenberg U, Wang J, Engelhardt R, Yeruva S, Rubio-Aliaga I, Nässl AM, Kottra G, Daniel H, Seidler U. Gene ablation for PEPT1 in mice abolishes the effects of dipeptides on small intestinal fluid absorption, short-circuit current, and intracellular pH. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;299(1):G265-74
- Chen M, Sultan A, Cinar A, Yeruva S, Riederer B, Singh AK, Li J, Bonhagen J, Chen G, Yun C, Donowitz M, Hogema B, de Jonge H, Seidler U. Loss of PDZ-adaptor protein NHERF2 affects membrane localization and cGMP- and [Ca²⁺]- but not cAMP-dependent regulation of Na⁺/H⁺ exchanger 3 in murine intestine. *J Physiol* 2010;588(Pt.24):5049-5063
- Ciesek S, Becker T, Manns MP, Strassburg CP. Anti-parietal cell autoantibodies (PCA) in primary biliary cirrhosis: a putative marker for recurrence after orthotopic liver transplantation? *Ann Hepatol* 2010;9(2):181-185
- Ciesek S, Friesland M, Steinmann J, Becker B, Wedemeyer H, Manns MP, Steinmann J, Pietschmann T, Steinmann E. How stable is the hepatitis C virus (HCV)? Environmental stability of HCV and its susceptibility to chemical biocides. *J Infect Dis* 2010;201(12):1859-1866
- Ciesek S, Steinmann E, Iken M, Ott M, Helfritz FA, Wappler I, Manns MP, Wedemeyer H, Pietschmann T. Glucocorticosteroids increase cell entry by hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010;138(5):1875-1884
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P, SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362(15):1383-1395
- Cornberg M, Clute SC, Watkin LB, Saccoccio FM, Kim SK, Naumov YN, Brehm MA, Aslan N, Welsh RM, Selin LK. CD8 T cell cross-reactivity networks mediate heterologous immunity in human EBV and murine vaccinia virus infections. *J Immunol* 2010;184(6):2825-2838
- Donowitz M, Singh S, Singh P, Salahuddin FF, Chen Y, Chakraborty M, Murtazina R, Gucek M, Cole RN, Zachos NC, Kovbasnjuk O, Bröre N, Smalley-Freed WG, Reynolds AB, Hubbard AL, Seidler U, Weinman E, de Jonge HR, Hogema BM, Li X. Alterations in the proteome of the NHERF1 knockout mouse jejunal brush border membrane vesicles. *Physiol Genomics* 2010;42A(3):200-210
- Dotan I, Rachmilewitz D, Schreiber S, Eliakim R, van der Woude CJ, Kornbluth A, Buchman AL, Bar-Meir S, Bokemeyer B, Goldin E, Maaser C, Mahadevan U, Seidler U, Hoffman JC, Homoky D, Plasse T, Powers B, Rutgeerts P, Hommes D, Semapimod-CD04/CD05 Investigators. A randomised placebo-controlled multicentre trial of intravenous semapimod HCl for moderate to severe Crohn's disease. *Gut* 2010;59(6):760-766
- Ehmer U, Kalthoff S, Lankisch TO, Freiberg N, Manns MP, Strassburg C. Shared regulation of UGT1A7 by hepatocyte nuclear factors HNF1 α and HNF4 α . *Drug Metab Dispos* 2010;38(7):1246-1257
- Erichsen TJ, Aehlen A, Ehmer U, Kalthoff S, Manns MP, Strassburg CP. Regulation of the human bile acid UDP-glucuronosyltransferase 1A3 by the farnesoid X receptor and bile acids. *J Hepatol* 2010;52(4):570-578
- Ernst D, Pischke S, Greer M, Wedemeyer H, Stoll M. No increased incidence for GB-virus C infection in a cohort of HIV-positive lymphoma patients. *Int J Cancer* 2010;DOI: 10.1002/ijc.25617
- Farkas K, Yeruva S, Rakonczay Z Jr, Ludolph L, Molnar T, Nagy F, Szepes Z, Schnur A, Wittmann T, Hubricht J, Riederer B, Venglovecz V, Lazar G, Kiraly M, Zsembery A, Varga G, Seidler U, Hegyi P. New therapeutic targets in ulcerative colitis: The importance of ion transporters in the human colon. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(4):884-898
- Fröhlich H, Boini KM, Seebohm G, Strutz-Seebohm N, Ureche ON, Föller M, Eichenmüller M, Shumilina E, Pathare G, Singh AK, Seidler U, Pfeifer KE, Lang F. Hypothyroidism of gene-targeted mice lacking Kcnq1. *Pflugers Arch* 2011;461(1):45-52
- Fuehner T, Wiesner O, DeWall C, Dierich M, Simon AR, Hadem J, Ivanyi P, Welte T, Gottlieb J. Self-expanding metallic stent placement with laryngeal mask in lung transplant recipients. *Transplant Proc* 2010;42(10):4595-4599
- Gottlieb J, Wedemeyer J. Endoskopische Palliation bei Ösophagus- und Bronchialkarzinomen. *Internist (Berl)* 2010;51 Suppl 1:237-245
- Greten TF. Erstmals ein Chemotherapiestandard in der Behandlung von Patienten mit malignen Gallenwegserkrankungen. *Z Gastroenterol* 2010;48(8):850-851
- Greten TF, Forner A, Korangy F, N'Kontchou G, Barget N, Ayuso C, Ormandy LA, Manns MP, Beaugrand M, Bruix J. A phase II open label trial evaluating safety and efficacy of a telomerase peptide vaccination in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2010;10:209
- Greten TF, Korangy F. Radiofrequency ablation for the treatment of HCC-maybe much more than simple tumor destruction? *J Hepatol* 2010;53(4):775-776
- Greten TF, Ormandy LA, Fikuart A, Hochst B, Henschen S, Horning M, Manns MP, Korangy F. Low-dose cyclophosphamide treatment impairs regulatory T cells and unmasks AFP-specific CD4⁺ T-cell responses in patients with advanced HCC. *J Immunother* 2010;33(2):211-218
- Gurlevik E, Woller N, Struver N, Schache P, Kloos A, Manns MP, Zender L, Kuhnel F, Kubicka S. Selectivity of oncolytic viral replication prevents antiviral immune response and toxicity, but does not improve antitumoral immunity. *Mol Ther* 2010;18(11):1972-1982
- Haile LA, Gamrekelashvili J, Manns MP, Korangy F, Greten TF. CD49d is a new marker for distinct myeloid-derived suppressor cell subpopulations in mice. *J Immunol* 2010;185(1):203-210
- Hettwer M, Reis-Fernandes MA, Iken M, Ott M, Steinberg P, Nau H. Metabolic activation capacity by primary hepatocytes expands the applicability of the embryonic stem cell test as alternative to

- experimental animal testing. *Reprod Toxicol* 2010;30(1):113-120
- Hoffmeister B, Peyerl-Hoffmann G, Pischke S, Zollner-Schwetz I, Krause R, Müller MC, Graf A, Kluge S, Burchard GD, Kern WV, Suttorp N, Cramer JP. Differences in clinical manifestations of imported versus autochthonous leptospirosis in Austria and Germany. *Am J Trop Med Hyg* 2010;83(2):326-335
- Holtmann MH, Barreiros AP, Mudter J, Atreya R, Galle PR, Terkamp C, Gebel M. Ausbildung am Ultraschallsimulator-Analyse der grössten simulatorbasierten Fortbildung in Deutschland. *Z Gastroenterol* 2010;48(11):1279-1284
- Hov JR, Keitel V, Laerdahl JK, Spomer L, Ellinghaus E, Elsharawy A, Melum E, Boberg KM, Manke T, Balschun T, Schramm C, Bergquist A, Weismüller T, Gotthardt D, Rust C, Henckaerts L, Onnie CM, Weersma RK, Sterneck M, Teufel A, Runz H, Stiehl A, Ponsioen CY, Wijmenga C, Vatn MH, for the IBSEN study group, Stokkers PC, Vermeire S, Mathew CG, Lie BA, Beuers U, Manns MP, Schreiber S, Schrupf E, Haussinger D, Franke A, Karlsen TH. Mutational Characterization of the Bile Acid Receptor TGR5 in Primary Sclerosing Cholangitis. *PLoS One* 2010;5(8):e12403
- James RW, Brulhart-Meynet MC, Singh AK, Riederer B, Seidler U, Out R, Van Berkel TJ, Deakin S. The scavenger receptor class B, type I is a primary determinant of paraoxonase-1 association with high-density lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30(11):2121-2127
- Jaroszewicz J, Serrano BC, Wursthorn K, Deterding K, Schlue J, Raupach R, Flisiak R, Bock CT, Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective. *J Hepatol* 2010;52(4):514-522
- Kalthoff S, Ehmer U, Freiberg N, Manns MP, Strassburg CP. Interaction between oxidative stress sensor nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2) and xenobiotic activated aryl hydrocarbon receptor (AHR) in the regulation of the human phase II detoxifying UDP-glucuronosyltransferase 1A10. *J Biol Chem* 2010;285(9):5993-6002
- Kalthoff S, Ehmer U, Freiberg N, Manns MP, Strassburg CP. Coffee Induces Expression of Glucuronosyltransferases by the Aryl Hydrocarbon Receptor and Nrf2 in Liver and Stomach. *Gastroenterology* 2010;139(5):1699-1710,1710.e1-2
- Koestner W, Hapke M, Herbst J, Klein C, Welte K, Fruehauf J, Flatley A, Vignali DA, Hardtke-Wolenski M, Jaeckel E, Blazar BR, Sauer MG. PD-L1 blockade effectively restores strong graft-versus-leukemia effects without graft-versus-host-disease after delayed adoptive transfer of T cell receptor gene-engineered allogeneic CD8+ T cells. *Blood* 2011;117(3):1030-1041
- Köhnlein T, Rifai K. Alpha1-Antitrypsinmangel. *Internist (Berl)* 2010;51 Suppl 1:269-276
- König S, Yuan Q, Krause P, Christiansen H, Rave-Fraenk M, Kafert-Kasting S, Kriegbaum H, Schneider A, Ott M, Meyburg J. Regional transient portal ischemia and irradiation as preparative regimen for hepatocyte transplantation. *Cell Transplant* 2010;DOI : 10.3727/096368910X520074
- Korangy F, Hochst B, Manns MP, Greten TF. Immune responses in hepatocellular carcinoma. *Dig Dis* 2010;28(1):150-154
- Kossatz U, Breuhahn K, Wolf B, Hardtke-Wolenski M, Wilkens L, Steinemann D, Singer S, Brass F, Kubicka S, Schlegelberger B, Schirmacher P, Manns MP, Singer JD, Malek NP. The cyclin E regulator cullin 3 prevents mouse hepatic progenitor cells from becoming tumor-initiating cells. *J Clin Invest* 2010;120(11):3820-3833
- Lankisch TO, Metzger J, Negm AA, Vobetakuhi K, Schiffer E, Siwy J, Weismüller TJ, Schneider AS, Thedieck K, Baumeister R, Zürlig P, Weissinger EM, Manns MP, Mischak H, Wedemeyer J. Bile proteomic profiles differentiate cholangiocarcinoma from primary sclerosing cholangitis and choledocholithiasis. *Hepatology* 2010;DOI: 10.1002/hep.24103
- Lin R, Murtazina R, Cha B, Chakraborty M, Sarker R, Chen TE, Lin Z, Hogema BM, de Jonge HR, Seidler U, Turner JR, Li X, Kovbasnjuk O, Donowitz M. D-Glucose Acts via Sodium/Glucose Cotransporter 1 to Increase NHE3 in Mouse Jejunal Brush Border by a Na⁺/H⁺ Exchange Regulatory Co-Factor 2-Dependent Process. *Gastroenterology* 2011;140(2):560-571
- Manns MP, Bourliere M, Benhamou Y, Pol S, Bonacini M, Trepoc C, Wright D, Berg T, Calleja JL, White PW, Stern JO, Steinmann G, Yong CL, Kukulj G, Scherer J, Boecher WO. Potency, safety and pharmacokinetics of the NS3/4A protease inhibitor BI201335 in patients with chronic HCV genotype-1 infection. *J Hepatol* 2010;DOI: 10.1016/j.jhep.2010.08.040
- Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM, American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51(6):2193-2213
- Manns MP, Hochberger J, Welte T. "Gastro meets Pneumo": Zwei Kongresse - ein Anliegen. *Internist (Berl)* 2010;51 Suppl 1:235-236
- Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, Bahr MJ, Günther R, Hultcrantz RW, Spengler U, Lohse AW, Szalay F, Färkkilä M, Pröls M, Strassburg CP, European AIH-BUC-Study Group. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139(4):1198-1206
- McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA, Jacobson IM, Afdhal NH, Heathcote EJ, Zeuzem S, Reesink HW, Garg J, Bsharat M, George S, Kauffman RS, Adda N, Di Bisceglie AM, PROVE3 Study Team. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010;362(14):1292-1303
- Mederacke I, Bremer B, Heidrich B, Kirschner J, Deterding K, Bock T, Wursthorn K, Manns MP, Wedemeyer H. Establishment of a novel quantitative HDV RNA assay using the COBAS TaqMan platform to study HDV RNA kinetics. *J Clin Microbiol* 2010;48(6):2022-2029
- Mederacke I, Witte T, Wedemeyer H, Meyer-Olson D. Successful clearance of hepatitis C virus with pegylated interferon [alpha]-2a

- and ribavirin in an etanercept-treated patient with psoriatic arthritis, hepatitis B virus coinfection and latent tuberculosis. *Ann Rheum Dis* 2010;DOI: 10.1136/ard.2010.139824
- Mederacke I, Wursthorn K, Ho H, Manns MP, Wedemeyer H. Interferon-alpha-induzierte Reaktivierung einer Sarkoidose bei einer Patientin mit chronischer Hepatitis C. *Internist (Berl)* 2010;51(4):522-527
- Melum E, Franke A, Schramm C, Weismüller TJ, Gotthardt DN, Offner FA, Juran BD, Laerdahl JK, Labi V, Björnsson E, Weersma RK, Henckaerts L, Teufel A, Rust C, Ellinghaus E, Balschun T, Boberg KM, Ellinghaus D, Bergquist A, Sauer P, Ryu E, Hov JR, Wedemeyer J, Lindkvist B, Wittig M, Porte RJ, Holm K, Gieger C, Wichmann HE, Stokkers P, Ponsioen CY, Runz H, Stiehl A, Wijmenga C, Sterneck M, Vermeire S, Beuers U, Villunger A, Schrupf E, Lazaridis KN, Manns MP, Schreiber S, Karlsen TH. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis identifies two non-HLA susceptibility loci. *Nat Genet* 2011;43(1):17-19
- Menon MB, Schwermann J, Singh AK, Franz-Wachtel M, Pabst O, Seidler U, Omary MB, Kotlyarov A, Gaestel M. p38 MAP kinase and MAPKAP kinases MK2/3 cooperatively phosphorylate epithelial keratins. *J Biol Chem* 2010;285(43):3324-3351
- Müller-Deile Janina, Bröcker Verena, Grünwald Viktor, Hiss Marcus, Bertram Anna, Kubicka Stefan, Ganser Arnold, Haller Hermann, Schiffer Mario. Renal side effects of VEGF-blocking therapy. *NDT Plus* 2010;3(2):172-175
- Negm AA, Schott A, Vonberg RP, Weismueller TJ, Schneider AS, Kubicka S, Strassburg CP, Manns MP, Suerbaum S, Wedemeyer J, Lankisch TO. Routine bile collection for microbiological analysis during cholangiography and its impact on the management of cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2010;72(2):284-291
- Olsson KM, Simon A, Strueber M, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, Fuehner T, Fischer S, Warnecke G, Kühn C, Haverich A, Welte T, Hoeper MM. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Nonintubated Patients as Bridge to Lung Transplantation. *Am J Transplant* 2010;10(9):2173-2178
- Paulk NK, Wursthorn K, Wang Z, Finegold MJ, Kay MA, Grompe M. Adeno-associated virus gene repair corrects a mouse model of hereditary tyrosinemia in vivo. *Hepatology* 2010;51(4):1200-1208
- Pihl L, Sjöblom M, Seidler U, Sedin J, Nylander O. Motility-induced but not vasoactive intestinal peptide-induced increase in luminal alkalization in rat duodenum is dependent on luminal Cl(-). *Acta Physiol (Oxf)* 2010;200(2):181-191
- Pilat N, Baranyi U, Klaus C, Jäckel E, Mpfu N, Wrba F, Golshayan D, Mühlbacher F, Wekerle T. Treg-therapy allows mixed chimerism and transplantation tolerance without cyto-reductive conditioning. *Am J Transplant* 2010;10(4):751-762
- Pischke S, Tutarel O, Greten TF, Heim A, Wedemeyer J, Herzog P, Saddekni N, Barg-Hock H, Strassburg C, Manns MP, Rifai K, Gebel M. CMV-Enterokolitis bei einer erwachsenen lebertransplantierten Patientin als Ursache rezidivierender Invaginationen? *Z Gastroenterol* 2010;48(6):688-692
- Plentz RR, Manns MP, Greten TF. Molecular therapy of pancreatic cancer. *Minerva Endocrinol* 2010;35(1):27-33
- Potthoff A, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment of HBV/HCV coinfection. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(6):919-928
- Reijnders JG, Deterding K, Petersen J, Zoulim F, Santantonio T, Buti M, van Bommel F, Hansen BE, Wedemeyer H, Janssen HL, VIRGIL Surveillance Study Group. Antiviral effect of entecavir in chronic hepatitis B: influence of prior exposure to nucleos(t)ide analogues. *J Hepatol* 2010;52(4):493-500
- Rifai K, Bode-Boeger SM, Martens-Lobenhoffer J, Ernst T, Kretschmer U, Hafer C, Fliser D, Manns MP, Kielstein JT. Removal of asymmetric dimethylarginine during artificial liver support using fractionated plasma separation and adsorption. *Scand J Gastroenterol* 2010;45(9):1110-1115
- Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, Schmidt HH, Spengler U, Wirth S, Kessler HH, Peck-Radosavljevic M, Ferenci P, Vogel W, Moradpour D, Heim M, Cornberg M, Protzer U, Manns MP, Fleig WE, Dollinger MM, Zeuzem S. Update der S 3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Z Gastroenterol* 2010;48(2):289-351
- Schrader C, Boselt S, Wedemeyer J, Dressler D, Weismüller TJ. Asparagus and jejunal-through-PEG: An unhappy encounter in intrajejunal levodopa infusion therapy. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17(1):67-69
- Schwarz A, Haller H, Schmitt R, Schiffer M, Koenecke C, Strassburg C, Lehner F, Gottlieb J, Bara C, Becker JU, Broecker V. Biopsy-diagnosed renal disease in patients after transplantation of other organs and tissues. *Am J Transplant* 2010;10(9):2017-2025
- Sentürk E, Esen F, Ozcan PE, Rifai K, Pinarbasi B, Cakar N, Telci L. The treatment of acute liver failure with fractionated plasma separation and adsorption system: Experience in 85 applications. *J Clin Apher* 2010;25(4):195-201
- Singh AK, Manns MP, Seidler U. Cytoprotective effects of acidosis via heat shock protein HSP27 against the anticancer drug doxorubicin. *Cell Mol Life Sci* 2011;68(6):1041-1051
- Singh AK, Riederer B, Chen M, Xiao F, Krabbenhöft A, Engelhardt R, Nylander O, Soleimani M, Seidler U. The switch of intestinal Slc26 exchangers from anion absorptive to HCO₃⁻ secretory mode is dependent on CFTR anion channel function. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010;298(5):C1057-65
- Sørensen MV, Sausbier M, Ruth P, Seidler U, Riederer B, Praetorius HA, Leipziger J. Adrenaline-induced colonic K⁺ secretion is mediated by KCa1.1 (BK) channels. *J Physiol* 2010;588(Pt 10):1763-1777
- Stange MA, Tutarel O, Pischke S, Schneider A, Strassburg CP, Becker T, Barg-Hock H, Bastürk M, Wursthorn K, Cornberg M, Ott M, Greten TF, Manns MP, Wedemeyer H. Fulminant hepatic failure due to chemotherapy-induced hepatitis B reactivation: role of rituximab. *Z Gastroenterol* 2010;48(2):258-263

- Stegmann KA, Björkstam NK, Veber H, Ciesek S, Riese P, Wiegand J, Hadem J, Suneetha PV, Jaroszewicz J, Wang C, Schlaphoff V, Fytill P, Cornberg M, Manns MP, Geffers R, Pietschmann T, Guzman CA, Ljunggren HG, Wedemeyer H. Interferon- α -Induced Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand on Natural Killer Cells Is Associated With Control of Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology* 2010;138(5):1885-1897
- Strassburg CP. Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor syndrome). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24(5):555-571
- Stravitz RT, Lefkowitz JH, Fontana RJ, Gershwin ME, Leung PS, Sterling RK, Manns MP, Norman GL, Lee WM, and the Acute Liver Failure Study Group. Autoimmune acute liver failure: Proposed clinical and histological criteria. *Hepatology* 2010;DOI : 10.1002/hep.24080
- Thum T, Batkai S, Malinski PG, Becker T, Mevius I, Klempnauer J, Meyer HH, Frölich JC, Borlak J, Tsikas D. Measurement and diagnostic use of hepatic cytochrome P450 metabolism of oleic acid in liver disease. *Liver Int* 2010;30(8):1181-1188
- Tillmann HL, Wiese M, Braun Y, Weigand J, Tenckhoff S, Mössner J, Manns MP, Weissenborn K. Quality of life in patients with various liver diseases. *J Viral Hepat* 2011;18(4):252-261
- Trépo E, Potthoff A, Pradat P, Bakshi R, Young B, Lagier R, Moreno C, Verset L, Cross R, Degré D, Lemmers A, Gustot T, Berthillon P, Rosenberg W, Trépo C, Sninsky J, Adler M, Wedemeyer H. Role of a cirrhosis risk score for the early prediction of fibrosis progression in hepatitis C patients with minimal liver disease. *J Hepatol* 2010;DOI: 10.1016/j.jhep.2010.10.018
- Tuo B, Wen G, Song P, Xu J, Liu X, Seidler U, Dong H. Genistein stimulates duodenal HCO₃⁻ secretion through PI3K pathway in mice. *Eur J Pharmacol* 2011;651(1-3):159-167
- Vosskuhl K, Greten TF, Manns MP, Korangy F, Wedemeyer J. Lipopolysaccharide-mediated mast cell activation induces IFN- γ secretion by NK cells. *J Immunol* 2010;185(1):119-125
- Waizy H, Goede F, Plaass C, Stukenborg-Colsman C. Ansatznahe Tendinopathie des M. tibialis anterior : Operative Therapie. *Orthopade* 2010;DOI: 10.1007/s00132-010-1703-4
- Wedemeyer H. From volcano clouds to iLivers: EASL growing in times of change. *J Hepatol* 2011;54(1):4-5
- Wedemeyer H. Re-emerging interest in hepatitis delta: New insights into the dynamic interplay between HBV and HDV. *J Hepatol* 2010;52(5):627-629
- Weismüller TJ, Fikatas P, Schmidt J, Barreiros AP, Otto G, Beckebaum S, Paul A, Scherer MN, Schmidt HH, Schlitt HJ, Neuhaus P, Klempnauer J, Pratschke J, Manns MP, Strassburg CP. Multicentric evaluation of model for end-stage liver disease-based allocation and survival after liver transplantation in Germany - limitations of the „sickest first“-concept. *Transpl Int* 2011;24(1):91-99
- Winterhalter M, Malinski P, Danzeisen O, Sixt S, Monaca E, Jüttner T, Peiper M, Kienbaum P, Köster A, Rahe-Meyer N. Prospective observational study for perioperative volume replacement with 6% HES 130/0,42, 4% gelatin and 6% HES 200/0,5 in cardiac surgery. *Eur J Med Res* 2010;15(9):383-389
- Wirth TC, Harty JT, Badovinac VP. Modulating numbers and phenotype of CD8⁺ T cells in secondary immune responses. *Eur J Immunol* 2010;40(7):1916-1926
- Wirth TC, Xue HH, Rai D, Sabel JT, Bair T, Harty JT, Badovinac VP. Repetitive Antigen Stimulation Induces Stepwise Transcriptome Diversification but Preserves a Core Signature of Memory CD8⁺ T Cell Differentiation. *Immunity* 2010;33(1):128-140
- 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
- Wurstorn K, Jung M, Riva A, Goodman ZD, Lopez P, Bao W, Manns MP, Wedemeyer H, Naoumov NV. Kinetics of hepatitis B surface antigen decline during 3 years of telbivudine treatment in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatology* 2010;52(5):1611-1620
- Wurstorn K, Zacher BJ, Jaroszewicz J, Derner M, Manns M, Wedemeyer H. Development of a protocol for the quantitative determination of HBeAg using the Elecsys[®](R) HBeAg immunoassay. *J Viral Hepat* 2010;DOI: 10.1111/j.1365-2893.2010.01419.x

Übersichtsarbeiten

- Asgari S, Pourmasr B, Salekdeh GH, Ghodsizadeh A, Ott M, Baharvand H. Induced pluripotent stem cells: a new era for hepatology. *J Hepatol* 2010;53(4):738-751
- Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrupf E, on behalf of the International Autoimmune Hepatitis Group. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011;54(2):374-385
- Boozari B, Kubicka S. Differenzialtherapie von Lebertumoren. *Internist (Berl)* 2010;51(1):53-62
- Cornberg M, Jaroszewicz J, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment of chronic hepatitis B. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2010;56(4):451-465
- Czaja AJ, Manns MP. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139(1):58-72.e4
- Grabowski J, Wedemeyer H. Hepatitis delta: immunopathogenesis and clinical challenges. *Dig Dis* 2010;28(1):133-138
- Hardtke-Wolenski M, Jäckel E. Mouse models for experimental autoimmune hepatitis: limits and chances. *Dig Dis* 2010;28(1):70-79
- Korangy F, Hochst B, Manns MP, Greten TF. Immunotherapy of hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;4(3):345-353
- Malek NP, Vogel A, Manns MP. Multimodale Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Internist (Berl)* 2010;51(11):1374-1381

Manns MP. Immunology and liver disease/liver and metabolic syndrome. Preface. *Dig Dis* 2010;28(1):5-6

Manns MP, Hallek M. Multimodale Therapie ausgewählter Tumorerkrankungen. *Internist (Berl)* 2010;51(11):1347

Manns MP, Weissenborn K. Special issue on the lectures on the 5th International Hannover Conference on Hepatic Encephalopathy. Introduction. *Metab Brain Dis* 2010;25(1):1

Pischke S, Potthoff A, Hauröder B, Schlué J, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H. Hepatitis E: Eine Infektionskrankheit erlebt einen Bedeutungswechsel. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135(22):1129-1133

Pischke S, Wedemeyer H. Chronic hepatitis E in liver transplant recipients: a significant clinical problem? *Minerva Gastroenterol Dietol* 2010;56(2):121-128

Pletz MW, Sauer-Heilborn A, Köhnlein T, Seidler U, Lamprecht G. Mukoviszidose im Erwachsenenalter. *Internist (Berl)* 2010;51 Suppl 1:277-288

Potthoff A, Jaroszewicz J, Manns MP, Wedemeyer H. Management of patients coinfecting with HBV and HCV. Hot topics in viral hepatitis 2010;(17)DOI: 10.4147/HTV-101707

Seidler U. Acta Physiologica symposium: acid-base transporters and epithelial electrolyte transport. *Acta Physiol (Oxf)* 2011;201(1):1-2

Seidler U, Song P, Xiao F, Riederer B, Bachmann O, Chen M. Recent advances in the molecular and functional characterization of acid/base and electrolyte transporters in the basolateral membranes of gastric and duodenal epithelial cells. *Acta Physiol (Oxf)* 2011;201(1):3-20

Strassburg CP. Gilbert-Meulengracht's syndrome and pharmacogenetics: is jaundice just the tip of the iceberg? *Drug Metab Rev* 2010;42(1):162-175

Strassburg CP. Therapeutic options to treat autoimmune hepatitis in 2009. *Dig Dis* 2010;28(1):93-98

Strassburg CP. Autoimmune hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24(5):667-682

von Hahn T, Steinmann E, Ciesek S, Pietschmann T. Know your enemy: translating insights about the molecular biology of hepatitis C virus into novel therapeutic approaches. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;4(1):63-79

Wedemeyer H, Hofmann WP, Lueth S, Malinski P, Thimme R, Tacke F, Wiegand J. ALT als Screeningparameter für Lebererkrankungen: eine kritische Evaluation der Evidenz. *Z Gastroenterol* 2010;48(1):46-55

Wedemeyer H, Pischke S. Hepatitis: Hepatitis E vaccination-is HEV 239 the breakthrough? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8(1):8-10

Weismüller TJ, Manns MP, Wedemeyer J. Variceal bleeding. >Intensivmedizin und Notfallmedizin 2010;47(8):559-564

Wursthorn K, Wedemeyer H, Manns MP. Managing HBV in patients

with impaired immunity. *Gut* 2010;59(10):1430-1445

Buchbeiträge, Monografien

Gebel M. Ultraschall. In: Ell Christian [Hrsg.]. [Hrsg.]: *Handbuch Gastroenterologie 2010 : Gastro-update*. Heidelberg: Gastroenterologie-Update-Seminar 18, 2010, Wiesbaden; Berlin; Springer-Medizin-Verl, 2010. S.1-39

Mederacke I, Wedemeyer H, Manns MP. Neue Substanzen bei der Behandlung der Hepatitis C. In: Rockstroh J, Berg T, Jäger H. [Hrsg.]: *Koinfektion Hepatitis und HIV*. Stuttgart: Thieme, 2010. S.56-61

Wedemeyer H, Cornberg M. Natürlicher Verlauf und Therapie der Hepatitis C. In: Rockstroh J. [Hrsg.]: *Koinfektion Hepatitis und HIV; Band 6*. Stuttgart: Thieme, 2010. S.37-48

Wedemeyer H, Yurdaydin C. Delta Hepatitis. In: Tillmann Hans Ludger. [Hrsg.]: *Handbuch Hepatitis B - Diagnostik, Verlauf, Therapie*. 2., neubearb. Aufl. Bremen [u.a.]: UNI-MED Verl., 2010. S.96-103 (UNI-MED Science)

Abstracts

2010 wurden 120 Abstracts publiziert.

Habilitation

Wedemeyer, Jochen (PD Dr.): Mastzellen und ihre pleiotropen Effekte.

Promotionen

Buitrago, Laura Elisa (Dr. rer. nat.): mTOR inhibition impairs proliferation of hepatocytes with DNA damage during chronic liver injury thereby delaying liver tumor development.

Heidrich, Benjamin (Dr. med.): Hepatitis D-Virusinfektion in Zentraleuropa - Virologische und klinische Charakteristika.

Hillesheim, Jutta (Dr. med. vet.): Die Rolle des Natrium/Protonenaustauschers NHE3 und seiner PDZ-Adapterproteine NHERF1 und PDZK1 bei der intestinalen Anionensekretion und Natriumchloridabsorption.

Kalthoff, Sandra (Dr. rer. nat.): Molekulare Mechanismen der Umwelt-Gen-Interaktionen in der Mukosalen Barriere des Gastrointestinaltraktes.

Lamlé, Jutta (Dr. rer. nat.): Die Bedeutung des Transkriptionsfaktors Nrf2 in chronischen Lebererkrankungen insbesondere der alkoholischen und nicht-alkoholischen Steatohepatitis.

Marhenke, Silke (Dr. rer. nat.): Die Rolle von Nrf2 und p21 in der Hepatokarzinogenese.

Schüngel, Sven (Dr. rer. nat.): Die Bedeutung von Bid für Apoptose und Proliferation in der murinen Leber.

Stegmann, Kerstin A. (Dr. rer. nat.): Effects of Interferon alpha on human NK cells: Implications for hepatitis C virus infection.

Stiefel, Penelope (Dr. med.): Prognostische Parameter für das akute Leberversagen in Deutschland.

Beckmann, Max (Dr. med. dent.): Clinical relevance of transjugular liver biopsy in comparison to percutaneous and laparoscopic liver biopsy. (Klinische Relevanz der transjugulären Leberbiopsie im Vergleich zur perkutanen und laparoskopischen Leberbiopsie).

Yu, Haoyang (Dr. rer. biol. hum.): Regulation des Na⁺/HCO₃⁻-Kotransporters (NBC) in transfizierten HEK293-Zellen und Kolonkrypten der Maus.

Ziesmann, Gaby (Dr. med.): Defektreulation des Na⁺/H⁺ Austauschers NHE3 im CFTR-defizienten Kolon.

Anstätt, Matthias (Dr. rer. nat.): Die Rolle der Apoptose bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

Diplome

Homsy, Yaha (Dipl. Biochem): Funktionelle Charakterisierung des Fbxw5 Proteins als Regulator der Zentrosomenduplikation.

Bachelor

Rudolph, Ina Maria (B. Sc.): Charakterisierung der Interaktion zwischen dem zentrosomalen Protein CEP170 und dem humanen F-Box Protein Fbxw5.

Hussain, Samreen (B. Sc.): Analyse des APC/reg Phänotyps im Darm der Maus.

Wissenschaftspreise

Manns, Michael (Prof. Dr.): Resnick Lecturer and Visiting Professor, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, USA.

Rifai, Kinan (PD Dr.): GASL Posterpreis.

Bantel, Heike (Prof. Dr.): Förderpreis der Niedersächsischen Krebsgesellschaft Titel: Monitoring der Chemotherapie-Effizienz bei gastrointestinalen Karzinomen durch neue Apoptose-Marker.

Wedemeyer, Jochen (PD Dr.): Rudolph Schoen Preis: Management of major postsurgical gastroesophageal intrathoracic leaks with an endoscopic vacuum-assisted closure system.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bachmann, Oliver (PD Dr.): Gutachtertätigkeit: Deutsche Forschungsgemeinschaft Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Acta Physiologica, European Journal of Physiology, Scandinavian Journal of Gastroenterology, Zeitschrift für Gastroenterologie.

Bantel, Heike (Prof. Dr.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Hepatology, Gastroenterology, J Hepatol, Gut, Liver Transplant, Liver Int, Oncogene, J Biochem, Nat Rev Microbiol, Nat Rev Mol Cell Biol, Blood, Cell Death Differ Gutachterin für Abstracts für „The International Liver Congress“ (EASL) Gutachterin für die DFG und die Deutsche Krebshilfe Mitglied im Associate Editorial Board of Frontiers in Gastrointestinal Sciences.

Cornberg, Markus (PD Dr.): Geschäftsführer des Kompetenznetz Hepatitis Medizinischer Geschäftsführer der Deutschen Leberstiftung Mitglied im Koordinationsgremium der S3-Leitlinie zum Management der Hepatitis C-Virusinfektion Koordinator der S3-Leitlinie

zum Management der Hepatitis B-Virusinfektion Programmkomitee 7. Hep-Net Symposium Gutachter für folgende Fachzeitschriften: GUT, Journal of Hepatology, Journal of Immunology, Journal of Infectious Diseases, Antiviral Therapy Gutachter für Abstracts für „The International Liver Congress“ (EASL).

von Hahn, Thomas (Dr.): Gutachter Journal of Experimental Medicine.

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

Kühnel, Florian (Dr.): Wissenschaftlicher Berater der Firma Sirion-Biotech GmbH, München/Martinsried. Gutachter bei folgenden Zeitschrift: GUT, Journal of Hepatology, Human Gene Therapy, Molecular Cancer Therapeutics, Cancer Science, International Journal of Cancer, Journal of Gene Medicine. Editorial Board Mitglied bei ISRN Oncology. Mitglied des Abstract-Auswahlkomitees für das Jahrestreffen der European Association for the Study of the Liver (EASL).

Ott, Michael (Dr.): Reviewertätigkeit für mehrere Journals, u.a., Stem Cells, Hepatology, Gastroenterology, J. of Hepatology, Transplantation, Cell Transplantation, Liver International, Cell & Tissue Research. Reviewertätigkeit für die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) Management Board, IFB-Tx der MHH Gutachtertätigkeit für AERES, Paris. Gutachter von Abstracts für „European Society for Organ Transplantation (ESOT) PhD-Gutachter: Katholische Universität Leuven Interner Gutachter für PhD-Studiengang „Regenerative Sciences“ der HBRS Co-Supervisor für PhD-Studenten der HBRS.

Rifai, Kinan (PD Dr.): Reviewing Tätigkeit Journal of Hepatology, Transplantation International, Alimentary Pharmacology & Therapeutics, Digestion, American Journal of Kidney Disease, International Journal of Hepatology, Artificial Organs Mitglied des Steering Committee der European Study Group of Chronic Liver Failure (CLIF) Mitglied der Arbeitsgruppe 4 (Hepatorenales Syndrom) der Leitlinie Aszites der DGVS Mitglied Subcommittee und Reviewer

IFB-Tx MHH Stellvertretender gewählter ärztlicher Vertreter in der Klinikkommission der MHH Mitglied des Teams Risikomanagement der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie & Endokrinologie Mitglied der „Task Force“ der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie & Endokrinologie.

Malek, Nisar (Prof. Dr.): Reviewer für EMBO Journal, PNAS, MCB, American Journal of Pathology, Hepatology, Journal of Hepatology, Gut, Molecular Cancer Research Speicher der Arbeitsgruppe Wirkstoffentwicklung, Frühe Phase ½ Studien der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) Mitglied der Arbeitsgruppe Nachwuchsförderung der DGIM.

Plentz, Ruben (Dr.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Hepatology, BJC, J Postgraduate Medicine, Int J Cancer Gutachter für Abstracts „United European Gastroenterology Week“ (UEGW).

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 Mukoviszidosestiftung, Fortüne-Forschungsprogramm Programm der Universität Tübingen, Wilhelm-Roux Program zur Nachwuchsförderung der Universität Halle, BioProfil „Nutrigenomix“, Mukoviszidose e.V., Italian Cystic Fibrosis Foundation, Vertrauensdozent der Studienstiftung.

Schneider, Andrea (Dr.): Schriftleiter für das Teilgebiet „Adipositas“ der Zeitschrift „GastroNews“ Mitglied und Mitbegründer der „Sektion Metabolismus“ der DIVI.

Strassburg, Christian (Prof. Dr.): Bestellung als Gutachter der European Association for the Study of the Liver (EASL) 2007-10, Mitglied des Genetics Committee der „International Autoimmune Hepatitis Group“, Editorial board World Journal of Gastroenterology, Berater des gemeinsamen Bundesausschusses der Krankenkassen, Berlin für biliäre Zirrhosen, Stellvertretender Vorsitzender der Organkommission Leber der Deutschen Transplantationsgesellschaft (DTG), Mitglied Arbeitsgruppe Revision der Allokationskriterien der STÄKO (BÄK), Mitglied im Eurotransplant Liver Intestinal Advisory Committee ELIAC (Leiden), Auditortätigkeit für Leberallokation ET-weit, Mitglied der Bundesfachgruppe Leber beim AQUA-Institut (Vertreter BÄK). Reviews für: Journal of Hepatology, Hepatology, Gut, Pharmacogenetics and Genomics, Drug Metabolism and Disposition, Zeitschrift für Gastroenterologie, World Journal of Gastroenterology, International Journal of Colorectal Diseases.

Vogel, Arndt (PD Dr.): Gutachter für: 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, World Journal of Hepatology.

Wedemeyer, Hans-Heinrich (Prof. Dr.): Secretary General der European Association for the study of the Liver (EASL) Wissenschaftliche Koordination Deutsche Leberstiftung Wissenschaftliche Koordination und Projektleiter im Kompetenznetz Hepatitis Koordination Modellregion Nord des Hep-Net Principal Investigator von Phase I-IV-Studien Associate Editor für folgende Fachzeitschriften: Annals of Hepatology, Plos One Editorial Board für folgende Fachzeitschriften: Journal of Hepatology, World Journal of Gastroenterology, Therapeutic Advances in Gastroenterology, GUT, European Gastroenterology and Hepatology Review Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Antiviral Therapy, Alimentary Pharmacology & Therapeutics, American Journal of Pathology, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Clinical Microbiology and Infection, Current Molecular Pharmacology, European Journal of Gastroenterology and Hepatology, Epidemiology and Infection, Expert Review of Vaccines, Gastroenterology, Genes and Immunity, GUT, Hepatology, Journal of Clinical Microbiology, Journal of Clinical Investigation, Journal of General Virology, Journal of Immunology, Journal of Infectious Diseases, Journal of Hepatology, Journal of Medical Microbiology, Journal of Medical Virology, Journal of Viral Hepatitis, Journal of Virological Methods, Journal of Virology, Lancet, Liver International, Liver Transplantation, Medical Science Monitor, Vaccine, Zeitschrift für Gastroenterologie.

Weismüller, Tobias (Dr.): Initiierung der internationalen PSC-Studiengruppe: Schwerpunkt: Datenbank der internationalen PSC-Studiengruppe Koordinator der deutschen PSC-Studiengruppe Gutachter für Journal of Hepatology.

Wirth, Thomas (Dr.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Nature Immunology, Immunity, Journal of Immunology, European Journal of Immunology.

Wursthorn, Karsten (Dr.): Reviewer Tätigkeit J Hepatology, Antiviral Therapy, Drugs Teilnehmer der Leitlinienerstellung (S3-Leitlinie Hepatitis B).

Zender, Lars (Prof. Dr.): Gutachtertätigkeit für diverse Zeitschriften (u.a. Nature, Nature medicine, Genes & Dev, Hepatology, J. Hepatol.) und Forschungsförderungsgremien (DFG, Dt. Krebshilfe, AICR).

Gebel, Michael (Prof. Dr.): Gutachter für wissenschaftliche Zeitschriften 2010: Ultraschall Med, Zeitschrift für Gastroenterologie, J.Hep. Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der wissenschaftlichen Zeitschrift: Ultraschall in der Medizin/European Journal of Ultrasound Weitere Tätigkeiten in der Forschung und Service für Societies: 1.Delegierter der DEGUM bei der AWMF 2.Stellvertretender Sprecher des Arbeitskreis „Virtuelle Sonographie“ der DEGUM 3.S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der chronischen Pankreatitis“: Mitglied der Arbeitsgruppe Diagnostik der DGVS/AWMF, Konsensus-Konferenz 12/10 4.S3-Leitlinie „Sonographische Untersuchung der Gallenwege“: Mitglied der Expertengruppe der DEGUM/AWMF.

Lankisch, Tim (Dr.): Gutachtertätigkeit Journal of Hepatology, Der Internist.

Terkamp, Christoph (Dr.): örtlicher Principal Investigator bei 2 Anwendungsbeobachtungen: KIMS (Genotropin), Acrostudy (Somavert), beide AWBs Pfizer - örtlicher Principal Investigator bei Anwendungsbeobachtung / Beobachtungsstudie: Nordiwin / GET (Norditropin), Novo Nordisc.

Manns, Michael P. (Prof. Dr.): Sprecher Sonderforschungsbereich 738 der DFG „Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate“; Stellv. Sprecher Transregio SFB TRR 77 „Liver Cancer - From Molecular Pathogenesis to Targeted Therapies“; 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: 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 Plattform des europäischen Kompetenznetzwerks zur Erforschung viraler Resistenzen-VIRGIL; Vorstand Deutsche Leberhilfe e.V.; Vorstandsvorsitzender Deutsche Leberstiftung; wissenschaftlicher Beirat: Deutsche Chron- Colitisvereinigung (DCCV) e.V., Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Norddeutsche Gesellschaft für Gastroenterologie e.V. (NDGG); Kuratorium: GASTRO-LIGA e.V. .

Patente

Ott, Michael (Dr.): Rapid differentiation of various cell types into functional hepatocytes by defined factors.

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

Forschungsprofil

Die Klinik forscht translational und klinisch in den Bereichen der Hämatologie (hier insbesondere Leukämie- und Transplantationsforschung), Hämostaseologie und Onkologie. Frau Prof. M. Scherr (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 und RNA-Interferenz 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, DNMT3A, ASXL1, IDH und weiteren potentiellen Onkogenen für Pathogenese und Prognose akuter Leukämien und myelodysplastischer Syndrome (Dr. Heuser, Dr. Damm, Dr. Thol, Prof. Krauter, Dr. Wagner) sowie mit gestörten Signalwegen bei der malignen Entartung (Prof. Reuter, Dr. rer. nat. Morgan, Dr. rer. nat. 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 der AMLSG zur akuten myeloischen Leukämie (zusammen mit Prof. Döhner, Ulm) und myelodysplastischen Syndromen, die von der Klinik geleitet werden (Prof. Ganser, Prof. Krauter). In der Transplantationsforschung ergänzen sich präklinische Projekte zur GvHD und GvL (Prof. Mischak-Weissing, Prof. Franzke) und klinische Studien zu neuen Konditionierungsverfahren bzw. Risikofaktoren der GvHD (Prof. Mischak-Weissing, Prof. Ganser, Dr. Buchholz, Prof. Krauter, Prof. Eder, Dr. Döbelstein). Die prädiagnostischen Proteomanalysen bei stammzelltransplantierten Patienten (Prof. Mischak-Weissing) sind international wegweisend. Eine BMBF-geförderte große prospektive Phase III-Studie zur präemptiven GvHD-Therapie anhand des Proteommusters wird multizentrisch durchgeführt und wird von Frau Prof. Mischak-Weissing geleitet. Ein weiteres Projekt beinhaltet die Impfung von allogenen transplantierten Leukämiepatienten mit Minor-Antigenen (Dr. Hambach). Zum Teil 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). Innerhalb der BMBF-geförderten HERMES-Gruppe entwickelt die Arbeitsgruppe um Prof. Mischak-Weissing (mit Dr. Dorn, Prof. Ganser) ein klinisches Behandlungsprotokoll zur Transplantation expandierter Stammzellen aus dem Nabelschnurblut. Dies erfolgt in enger Abstimmung mit der Abteilung für Experimentelle Hämatologie der MHH. Im Rahmen der Exzellenzinitiative REBIRTH untersucht die Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. Striepecke den Einsatz lentiviral programmierter dendritischer Zellen zur tumor- und infektionsspezifischen Therapie in präklinischen Modellen (Dr. Stamer). In einem translationalen Ansatz wird eine Therapie mit modifizierten dendritischen Zellen beim malignen Melanom entwickelt. Ein weiterer Therapieansatz ist die Induktion virusspezifischer T-Zellen mittels der SMART-DCs bei CMV- bzw. EBV-Infekt bei transplantierten Patienten. Schwerpunkte der hämostaseologischen Forschung sind innerhalb dieses größten Zentrums in Norddeutschland Untersuchungen zur Entstehung und Behandlung der Hemmkörperhämophilie (Dr. Tiede), 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, Prof. Reuter) sowie klinische Phase I-III-Studien u. a. innerhalb der EORTC (Prof. 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, Dr. Ivanyi). Ab 2011 wird sich eine Arbeitsgruppe innerhalb der BMBF-geförderten ELSA-Gruppe mit den medizinischen Problemen der personalisierten Medizin innerhalb eines ethischen, ökonomischen und juristischen Umfeldes befassen (Prof. Ganser, Dr. Port, Dr. Thol).

Forschungsprojekte

Prognostic implications of molecular variants in acute myeloid leukemia

Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous disease characterized by different recurrent cytogenetic aberrations that provide the most important prognostic information at diagnosis. In recent years, different mutations have been identified in several genes in AML, including FLT3, NPM1, CEBPA, MLL, NRAS, and WT1. Some of these genetic alterations have been associated with treatment outcome in cytogenetically normal AML (CN-AML), and serve as a basis for molecularly guided risk assessment and treatment stratification (Schlenk et al, NEJM 2008). However, prognosis for the majority of AML patients remains dismal, and identification of novel markers for risk stratification and therapeutic targeting is needed. Due to the fast development of novel techniques such as whole genome sequencing or next generation sequencing, new molecular aberrations could be identified in the last two years (Mardis et al. NEJM 2009, Ley et al. 2010). To analyze the incidence and the prognostic implications of these novel molecular aberrations in AML, we performed several studies for these new biomarkers. We could show for the first time that a silent non-coding single nucleotide polymorphism (SNP rs17654) located in the mutational hotspot of the Wilms' tumor 1 gene is associated with an improved outcome for patients with cytogenetically normal AML (CN-AML, Figure 1). The prognostic impact was predominantly seen in the defined NPM1mutated/FLT3-ITDpositive high-risk group and these findings may be of great clinical importance (Figure 2). At the moment these high-risk patients are scheduled for an allogeneic transplantation after achieving first complete remission. Although reduced intensity conditioning regimes have decreased the treatment-related mortality (TRM) rate, 10-20% of patients die due to the allogeneic transplantation. In case our results can be verified in prospective studies, the strategy for WT1 SNP rs16754 positive patients may change as these patients did not benefit from an allogeneic transplantation (Damm et al. JCO 2010). Recently, by sequencing whole AML genomes, recurring mutations were found in codon 132 of the gene for isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) and shortly afterwards also in the IDH2 gene (Mardis et al., NEJM 2009). We could show that both mutations are associated with a normal karyotype and occur in around 10% of AML patients (Wagner et al., JCO 2010; Thol et al., Blood 2010). Although both mutations did not reveal a prognostic importance in our cohort of more than 400 AML patients, IDH1 and IDH2 mutations may play an important role to identify common pathways promoting leukemogenesis in the future. In addition to mutations, modulated expression of genes important for proliferation, survival, and differentiation have also been shown to be predictive for CN-AML patient outcome (e.g. MN1; Heuser et al., Blood 2006). We quantified MLL5 mRNA expression levels, a putative tumor suppressor gene located in the common deleted region of chromosome 7 and involved in regulation of hematopoietic differentiation and stem cell self-renewal (Heuser et al., Blood 2009) by RT-PCR in 509 AML patients and could show that high MLL5 transcript levels are associated with an improved outcome, independently of their cytogenetic risk status (Damm et al., JCO 2011). These results were validated in a second, independent cohort of 167 AML patients. Furthermore, it is conceivable that one or combinations of these biomarkers might be predictive for new treatment options such as demethylating agents or differentiation-inducing agents such as all-trans retinoic acid (ATRA). Work in our laboratory will continue to identify and validate biomarkers in AML and to develop strategies for targeted therapies.

■ Projektleitung: Damm, Frederik (Dr.), Thol, Felicitas (Dr.), Heuser, Michael (Dr.), Wagner, Katharina (Dr.), Morgan, Michael (Dr. rer. nat.), Krauter, Jürgen (Prof. Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.)

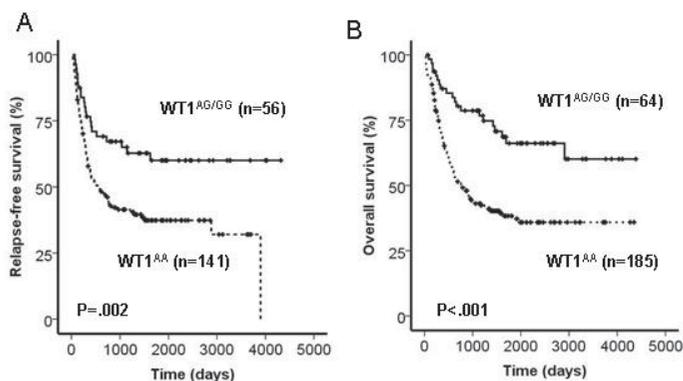


Abb. 1: (A) Relapse-free and (B) overall survival of patients with CN-AML according to SNP rs16754 genotypes at the WT1 locus (≥ 1 minor allele [WT1AG or GG] and major allele [WT1AA]), log-rank test).

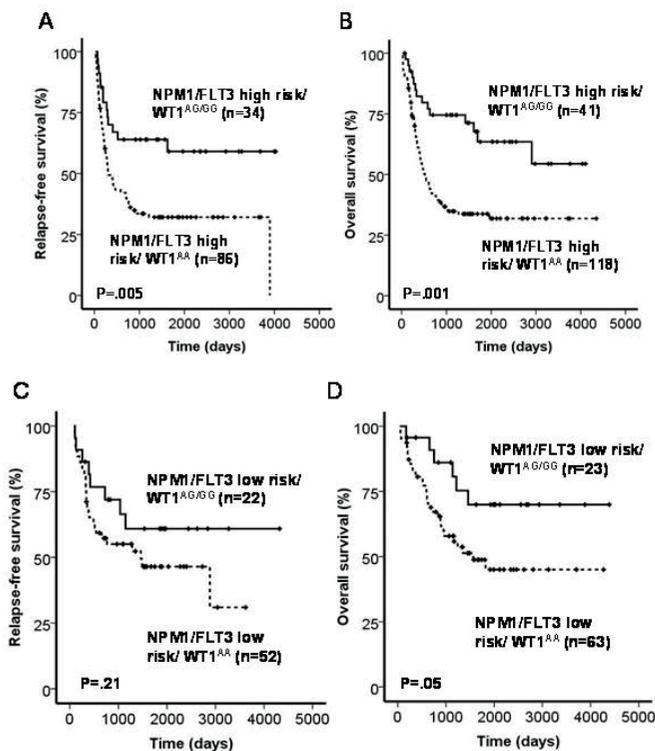


Abb. 2: Relapse-free and overall survival of patients with CN-AML and high-risk mutational status of NPM1/FLT3 (FLT3-ITD positive and/or wildtype NPM1) (A) and (B), respectively, or low-risk mutational status of NPM1/FLT3 (NPM1 mutated/FLT3-ITD negative) (C) and (D), respectively, according to SNP rs16754 genotypes at the WT1 locus (minor allele [WT1AG or GG] and major allele [WT1AA]), log-rank test).

Weitere Forschungsprojekte

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

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Krauter, Jürgen (Prof. Dr.); Förderung: Carreras-Stiftung, Kompetenznetzwerk „Akute und chronische Leukämien“

Ein modellbasiertes hierarchisches Prognosesystem für erwachsene Patienten mit akuter myeloischer Leukämie

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Krauter, Jürgen (Prof. Dr.); Kooperationspartner: 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.), Wagner, Katharina (Dr.), Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe

A phase III randomized, double-blind study of induction (Daunorubicin/Cytarabine) and consolidation (high-dose cytarabine) chemotherapy + Midosaurin (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.), Krauter, Jürgen (Prof. Dr.); Förderung: Novartis

Identifikation von leukämischen Stammzellen im NOD/SCID-Maustransplantationsmodell

■ Projektleitung: Wagner, Katharina (Dr.); 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.), Krauter, Jürgen (Prof. Dr.); Förderung: Boehringer Ingelheim

Transkriptionsfaktoren in der Pathogenese der Leukämien

■ Projektleitung: Wagner, Katharina (Dr.)

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

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Krauter, Jürgen (Prof. Dr.), Mävers, Kathrin

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.), Krauter, Jürgen (Prof. Dr.), Port, Matthias (Dr.), Damm, Frederik (Dr.), Wagner, Katharina (Dr.); 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.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Port, Matthias (Dr.), Damm, Frederik (Dr.), Wagner, Katharina (Dr.); Förderung: Genzyme

00016A3-300-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.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Port, Matthias (Dr.), Damm, Frederik (Dr.), Wagner, Katharina (Dr.); Förderung: Antisoma

Open-Label, Multicenter Phase I b/II a Study For the Evaluation of Tolerability, Safety and Efficacy of 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.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Port, Matthias (Dr.), Damm, Frederik (Dr.), Wagner, Katharina (Dr.); 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.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Port, Matthias (Dr.), Damm, Frederik (Dr.), Wagner, Katharina (Dr.); 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.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Port, Matthias (Dr.), Damm, Frederik (Dr.), Wagner, Katharina (Dr.); 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.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Port, Matthias (Dr.), Damm, Frederik (Dr.), Wagner, Katharina (Dr.); Förderung: Novartis

Phase III study of chemotherapy in combination with ATRA with or without gemtuzumab ozogamicin in patients with acute myeloid leukemia and NPM1 gene mutation

■ Projektleitung: Krauter, Jürgen (Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Fenner, Martin (Dr.), Port, Matthias (Dr.), Damm, Frederik (Dr.), Wagner, Katharina (Dr.); Förderung: Pfizer

A one year, open label, multicenter trial of LBH589 alone or in combination with ESA in red blood cell transfusion dependent LOW and INT-1 MDS patients being either refractory to ESA or with a low probability of response

■ Projektleitung: Krauter, Jürgen (Prof. Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Fenner, Martin (Dr.), Port, Matthias (Dr.), Trummer, Arne (Dr.); Förderung: Novartis

Eine offene AC220-Monotherapie-Wirksamkeitsstudie (ACE) der Phase II bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) mit FLT3-ITD-aktivierenden Mutationen

■ Projektleitung: Krauter, Jürgen (Prof. Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Fenner, Martin (Dr.), Port, Matthias (Dr.), Damm, Frederik (Dr.), Matthias, Kathrin (Dr.); Förderung: Ambit

Randomisierte Phase II-Studie zur Induktionstherapie mit sequentieller oder paralleler Gabe von Azacitidin in Kombination mit der Induktionstherapie mit Idarubicin und Etoposid sowie Erhaltungstherapie mit Azacitidin

■ Projektleitung: Krauter, Jürgen (Prof. Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Fenner, Martin (Dr.), Port, Matthias (Dr.), Thol, Felicitas (Dr.); Förderung: Celgene

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

■ Projektleitung: Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.), Eder, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: DFG (SFB 566)

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

■ Projektleitung: Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.), Eder, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Bedeutung STAT3-abhängiger post-transkriptioneller Regulationsmechanismen für Adaptations- und Regenerationsprozesse im Myokard

■ Projektleitung: Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.); Kooperationspartner: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr.), Kardiologie, MHH; Förderung: DFG (KFO 136)

Exzellenzinitiative REBIRTH an der MHH. Regulation der myeloischen Differenzierung durch miRNAs

■ Projektleitung: Eder, Matthias (Prof. Dr.), Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.); Kooperationspartner: Hauser, Hansjörg (Dr.), HZI Braunschweig; Förderung: DFG (REBIRTH)

Target-Identifizierung und Validierung mit Hilfe von kleinen RNA Molekülen

■ Projektleitung: Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.), Eder, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: H.W & J. Hector Stiftung

Exzellenzinitiative REBIRTH an der MHH. Genetic programming of dendritic cells for CMV immunotherapy

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH)

Lentiviral vector-programmed dendritic cells for enhancement of expansion and engraftment of antigen-reactive T cells

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (SFB 738)

Pre-clinical validation of dendritic cell vaccination against the FLT3-ITD leukemia signature

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Woelfel, Thomas (Prof. Dr.), Mainz; 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. rer. nat.); Kooperationspartner: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.), Hautklinik MHH; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Modulation von Graft versus Host und Graft versus Leukemia Effekt durch miR-181a in Spender T-Zellen nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation

■ Projektleitung: Könecke, Christian (Dr.), Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.), Eder, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe

Regulatory T-cells: Evaluation of therapeutical potential and clinical risks in allogeneic HSCT

■ Projektleitung: Franzke, Anke (Prof. Dr.); Förderung: BMBF (IFB Tx)

Untersuchungen zur Transkriptionskontrolle regulatorischer T-Zellen in der allogenen Immunreaktion

■ Projektleitung: Franzke, Anke (Prof. Dr.); Förderung: DFG (SFB 738)

Proteomics angewandt zur Erforschung der Toleranz und der Pathophysiologie der Graft versus Host Erkrankung nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation

■ Projektleitung: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: DFG (SFB 738)

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.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.); 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.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: BMBF (IFB Tx)

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.); Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Functional validation and in vivo targeting of a high-risk gene signature in acute myeloid leukemia

■ Projektleitung: Heuser, Michael (Dr.); Förderung: Max Eder Nachwuchsgruppenprogramm der Deutschen Krebshilfe

Molecular mechanisms underlying MN1-induced leukemogenesis

■ Projektleitung: Heuser, Michael (Dr.); Förderung: European Hematology Association

Novel pharmacologic strategies in acute myeloid leukemia

■ Projektleitung: Heuser, Michael (Dr.), Morgan, Michael (Dr. rer. nat.); Förderung: H.W. & J. Hector Stiftung

Prognostische und funktionelle Bedeutung neuer Mutationen in Patienten mit myelodysplastischem Syndrom

■ Projektleitung: Heuser, Michael (Dr.), Thol, Felicitas (Dr.); Förderung: Dieter-Schlag Stiftung

Die Bedeutung von MLL5 für die Regulation leukämischer Stammzellen

■ Projektleitung: Heuser, Michael (Dr.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e. V.

Inhibition of specific Ras signaling pathways to increase bone marrow transplantation efficiency

■ Projektleitung: Morgan, Michael (Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF (IFB Tx)

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.); Kooperationspartner: Doerries, Andrea (Dr.), Zentrum für Gesundheitsethik, Hannover; Förderung: DFG (FOR 655)

Personalisierte Medizin

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Thol, Felicitas (Dr.), Port, Matthias (Dr.); Förderung: BMBF

Genexpressionsuntersuchungen an Hodentumoren sowie weiteren Tumormodellen

■ Projektleitung: Port, Matthias (Dr.); Kooperationspartner: Meineke, V. (Prof. Dr.), Institut für Radiobiologie München; Abend, M. (PD Dr.), Institut für Radiobiologie München; Schmelz, H.U. (PD Dr.), Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz; Ruf, C. (Dr.), Bundeswehrkrankenhaus Hamburg; Honecker, F. (Dr. Dr.), UKE Hamburg; Meyer, A. (PD Dr.), Strahlentherapie und Spez. Onkologie, MHH

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.); Kooperationspartner: Sigurdson, A. (Dr.), NIH, Bethesda, USA; Müller, J.A. (Dr.), Nuklearmedizin, MHH; Goudeva, L. (Dr.), Transfusionsmedizin, MHH; Meineke, V., (Prof. Dr.), Institut für Radiobiologie, München; Abend, M. (Prof. Dr.), Institut für Radiobiologie, München

MDS-Register als Verbundprojekt der Deutschen MDS-Studiengruppe / GMIHO

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Stadler, Michael (Dr. Dr.); Förderung: Gesellschaft für Medizinische Innovation in der Hämatologie und Onkologie (GMIHO, Dresden)

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: Bornhäuser, M. (Prof. Dr.), Universität Dresden

Prospektive multizentrische Phase II-Studie zur allogenen Blutstammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung bei Patienten mit rezidiviertem follikulärem oder Mantelzell-Lymphom (MCL)

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Stadler, Michael (Dr. Dr.); Kooperationspartner: Deutsche Studiengruppe für niedrig-maligne Lymphome (GLSG) / EBMT

Upfront versus MRD-triggered STI571 bei Patienten mit Ph+/BCR-ABL+ akuter lymphatischer Leukämie nach allogener Stammzelltransplantation

■ Projektleitung: Stadler, Michael (Dr. Dr.); Kooperationspartner: Ottmann, Oliver (PD Dr.), Frankfurt/Main

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: Wolff, Daniel (PD Dr.), 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: Al-Ali, H.-K. (Dr.), Niederwieser, Dietger (Prof. Dr.), Leipzig; Förderung: Novartis

Comparison between 5-azacytidine treatment and 5-azacytidine followed by allogeneic stem cell transplantation in elderly patients with advanced MDS according to donor availability

■ Projektleitung: Stadler, Michael (Dr. Dr.); Kooperationspartner: Kröger, Nicolaus (Prof. Dr.), Hamburg

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: Hoelzer, Dieter (Prof. Dr.), Frankfurt

Therapieoptimierungsstudie für ältere Patienten (> 55 Jahre, ohne obere Altersgrenze) mit akuter lymphatischer Leukämie (GMALL Elderly 1/2003)

■ Projektleitung: Diedrich, Helmut; Kooperationspartner: Hoelzer, Dieter (Prof. Dr.), Frankfurt

Multizentrische Therapieoptimierungsstudie für die Therapie der B-ALL und hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome bei Erwachsenen (ab 18 Jahre)

■ Projektleitung: Diedrich, Helmut; Kooperationspartner: Hoelzer, Dieter (Prof. Dr.), Frankfurt

Lebensqualität und medizinische Spätfolgen bei Langzeitüberlebenden nach akuter lymphatischer Leukämie des Erwachsenen (Carreras-Folgeprojekt)

■ Projektleitung: Diedrich, Helmut; Kooperationspartner: Hoelzer, Dieter (Prof. Dr.), Frankfurt

MT103-203 (BLAST): Blinatumomab zur Behandlung von Patienten mit minimaler Resterkrankung bei B-Vorläufer-ALL. Konfirmatorische, multizentrische, einarmige Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit des BiTE® Antikörpers Blinatumomab bei erwachsenen Patienten mit minimaler Resterkrankung bei B-Vorläufer-ALL

■ Projektleitung: Diedrich, Helmut; Kooperationspartner: Topp, Max (Prof. Dr.), Würzburg

MT103-206 (r/r ALL): Blinatumomab zur Behandlung von Patienten mit rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL. Offene multizentrische, exploratorische Phase II Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit des bispezifischen T-Zell-Aktivators (BiTE) Blinatumomab bei erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL

■ Projektleitung: Diedrich, Helmut; Kooperationspartner: Topp, Max (Prof. Dr.), Würzburg

Intrapulmonary coagulation in chronic allograft rejection of lung transplants and chronic pulmonary graft-versus-host disease after stem cell transplantation

■ Projektleitung: Trummer, Arne (Dr.); Förderung: BMBF (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.); Förderung: CSL Behring

Evaluation of tissue factor bearing microparticles as biomarkers in allogeneic stem cell transplantation

■ Projektleitung: Tummer, Arne (Dr.)

Recombinant Von Willebrand Factor/Recombinant Factor VIII Complex (rVWF:rFVIII): A Phase I Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability in severe von Willebrand Disease

■ Projektleitung: Birschmann, Ingvild (Dr. Dr.), Eisert, Roswith (Dr.); Förderung: Baxter

NovoSeven WIRK-Untersuchung (Wirksamkeit im realen Klinikeinsatz) - Nicht-interventionelle Beobachtungsstudie mit NovoSeven bei Patienten mit kongenitaler Hämophilie mit Hemmkörpern, erworbener Hämophilie, Faktor FVII-Mangel und Thrombasthenie Glanzmann

■ Projektleitung: Birschmann, Ingvild (Dr. Dr.), Eisert, Roswith (Dr.); Förderung: novo nordisk

Validierungs-Studie zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit des INNOVANCE PFA200

■ Projektleitung: Birschmann, Ingvild (Dr. Dr.), Eisert, Roswith (Dr.); Förderung: Siemens Healthcare

AHEAD: ADVATE (Octocag alfa) Haemophilia A Outcome Database

■ Projektleitung: Birschmann, Ingvild (Dr. Dr.), Eisert, Roswith (Dr.); Förderung: Baxter

EpiNine - eine Epidemiologische Erhebung bei Hämophilie-B-Patienten

■ Projektleitung: Birschmann, Ingvild (Dr. Dr.), Eisert, Roswith (Dr.); Förderung: CSL Behring

Anwendungsbeobachtung: Wirksamkeit und Verträglichkeit von Wilate bei Von Willebrand-Syndrom

■ Projektleitung: Birschmann, Ingvild (Dr. Dr.), Eisert, Roswith (Dr.); Förderung: Octapharma

Treatment of Glanzmann's thrombasthenia. A prospective observational registry

■ Projektleitung: Birschmann, Ingvild (Dr. Dr.), Eisert, Roswith (Dr.); Förderung: novo nordisk

PlateletWeb: An integrated Systems Biology platform for the analysis of Platelet Signaling

■ Projektleitung: Birschmann, Ingvild (Dr. Dr.); Kooperationspartner: Dittrich, Marcus (Dr. Dr.), Lehrstuhl für Bioinformatik, Würzburg

Hämostasestörungen in der Xenotransplantation

■ Projektleitung: Tiede, Andreas (Dr.), Werwitzke, Sonja (Dr.), Trummer, Arne (Dr.); Kooperationspartner: Winkler, Michael (Prof. Dr.), Viszeralchirurgie, MHH; Förderung: DFG (FOR 535)

Fcγ-Rezeptor II b und Hemmkörperbildung im Mausmodell Hämophilie A

■ Projektleitung: Werwitzke, Sonja (Dr.), Tiede, Andreas (Dr.); Förderung: Biotest AG

FC-Rezeptor Gamma-Chain and Fcγ-Rezeptor III im Mausmodell Hämophilie A

■ Projektleitung: Werwitzke, Sonja (Dr.), Tiede, Andreas (Dr.); Förderung: Bayer Health Care

Thrombingenerierung bei Hämophilie A

■ Projektleitung: Tiede, Andreas (Dr.); Förderung: Wyeth/Pfizer

Rekombinanter FVIII-BDD: eine Phase 1/3-Studie

■ Projektleitung: Tiede, Andreas (Dr.), Werwitzke, Sonja (Dr.), Trummer, Arne (Dr.); Förderung: Novo Nordisk A/S, Dänemark

Rekombinanter hcl-FVIII: eine Phase 3-Studie

■ Projektleitung: Tiede, Andreas (Dr.), Werwitzke, Sonja (Dr.), Trummer, Arne (Dr.); Förderung: Octapharma

Halbwertszeitverlängerter Faktor III: Phase 1-Studie

■ Projektleitung: Tiede, Andreas (Dr.), Trummer, Arne (Dr.), Werwitzke, Sonja (Dr.); Förderung: Novo Nordisk A/S, Dänemark

GTH-AH 01/2010: Koordination der internationalen Studie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung zur erworbenen Hämophilie

■ Projektleitung: Tiede, Andreas (Dr.); Förderung: GTH, Novo Nordisk, Baxter

Untersuchung zur Erfassung prädiktiver Marker für eine Blutungsneigung von Konduktorinnen für Hämophilie A und B

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr.); Förderung: CSL Behring

Vergleich der Menstruationsblutung von Frauen mit von Willebrand Syndrom und Konduktorinnen für die Hämophilie A und B, Carrier-bleeding-Study

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr.); Förderung: CSL Behring

ReFacto AF PUP-Studie

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr.); Kooperationspartner: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr.), Päd. Hämatologie, MHH; Förderung: Wyeth Pharma bzw. Pfizer

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.); Kooperationspartner: Kreuz, Wolfhart (PD Dr.), Frankfurt

HK7-Projekt of the International Greifswald Registry of the Factor VII deficiency

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr.); Kooperationspartner: Herrmann, F.H. (Prof. Dr.), Greifswald

Thrombid-Study: A quality project for the registration of children and adolescents with hereditary thrombocytopathies in Germany, Austria and Switzerland

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr.); Kooperationspartner: Streif, Werner (Prof. Dr. med.), Universität Innsbruck und Knöfler, Ralf (Prof. Dr. med.), 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.); Förderung: Biotest

Von Willebrand disease prophylaxis network. The VWD international prophylaxis (VIP) study. Internationale multizentrische Studie

■ Projektleitung: Wermes Cornelia (Dr.), Eisert, Roswith (Dr.); Kooperationspartner: Berntorp, Erik (Prof. Dr.), Malmö, Schweden

Integrationsprojekt „Der Weg in die Zukunft“. Erfolgreicher Einstieg in das Berufsleben für Jugendliche mit Hämophilie

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr.); Förderung: Novo Nordisk

Positronen-Emissionstomographie-gesteuerte Therapie aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome (PETAL-Studie)

■ Projektleitung: Franzke, Anke (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Dührsen, Ulrich (Prof. Dr.), Essen; Förderung: Deutsche Krebshilfe

A prospective, multi-center phase II study of subcutaneous alemtuzumab combined with oral dexamethasone, followed by alemtuzumab maintenance or allogeneic stem-cell transplantation, in chronic lymphocytic leukemia which is associated with 17p deletion or is refractory to fludarabine (CLL20)

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Deutsche CLL Studiengruppe/ DCLLSG

Lenalidomid as maintenance therapy for patients with B-CLL following second-line therapy (CONTINUUM)

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: Celgene

Phase III trial of combined immunochemotherapy with Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab (FCR) versus Bendamustine and Rituximab (BR) in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL10)

■ Projektleitung: Port, Matthias (Dr.); Kooperationspartner: Deutsche CLL Studiengruppe/ DCLLSG

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 (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison) in 21-tägigen Intervallen oder 14 tägigen Intervallen jeweils mit und ohne konsolidierende Strahlentherapie von großen Tumormassen und/oder Extranodalbefällen (UNFOLDER)

■ Projektleitung: Franzke, Anke (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Deutsche Studiengruppe hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome / DSHNHL

Randomisierte Studie zum Vergleich einer Immuntherapie mit 6 Zyklen des monoklonalen anti-CD20-Antikörpers Rituximab in Kombination mit 6 oder 4 Zyklen CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison) in 21-tägigen Intervallen bei Patienten mit aggressiven CD20-positiven B-Zell Lymphomen im Alter von 18-60 Jahren ohne Risikofaktor (altersadaptierter IPI=0) und ohne große Tumormassen (Durchmesser <7,5 cm) (FLYER)

■ Projektleitung: Franzke, Anke (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Deutsche Studiengruppe hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome / DSHNHL

Prospektiv randomisierte multizentrische Studie zur Therapieoptimierung (Primärtherapie) fortgeschrittener follikulärer sowie anderer niedrig maligner und Mantelzell-Lymphome (MAINTAIN)

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Studiengruppe indolente Lymphome/ StIL

Therapie des nodalen follikulären Non-Hodgkin-Lymphoms (WHO Grad I/II) im klinischen Stadium I/ II mittels involved-field Bestrahlung in Kombination mit Rituximab (MIR)

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Deutsche Studiengruppe niedrigmaligne Lymphome/ GLSG

Studie zur Behandlung der Haarzellenleukämie-Variante und von Rezidiven der Haarzellenleukämie mit subkutan appliziertem Cladribin plus Rituximab (NHL 4-2004)

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Studiengruppe indolente Lymphome/ StIL

Therapieoptimierungsstudie in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms: Therapiestratifizierung mittels FDG-PET (HD18)

■ Projektleitung: Peest, Dietrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: German Hodgkin Study Group/ GHSG

Therapieoptimierungsstudie in der Primärtherapie des frühen Hodgkin-Lymphoms: Therapiestratifizierung mittels FDG-PET (HD16)

■ Projektleitung: Franzke, Anke (Prof. Dr.); Kooperationspartner: German Hodgkin Study Group/ GHSG

Nicht-interventionelles prospektives Register zu Epidemiologie und Behandlungspraxis bei Marginalzonenlymphom (MzoL Pilot 2010)

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Deutsche Studiengruppe gastrointestinale Lymphome/ DSSL

Autologous-allogeneic tandem stem cell transplantation and maintenance therapy with thalidomide / DLI for patients with multiple myeloma and age < 55 years (Auto-Allo Studie)

■ Projektleitung: Peest, Dietrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kröger, N. (Prof. Dr.), University Medical Center, Hamburg-Eppendorf

Eine randomisierte Studie zum Vergleich von VELCADE (Bortezomib) plus THALIDOMID plus DEXAMETHASON versus THALIDOMID plus DEXAMETHASON, für die Behandlung von Myelompatienten, die nach einer autologen Transplantation nicht ansprechen oder einen Rückfall erleiden (MMVAR)

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Kooperationspartner: EBMT

Phase III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Bortezomib bei jüngeren Patienten im Vergleich mit Beobachtung in der Konsolidierungstherapie. Vorausgehend ist eine Induktionstherapie gefolgt von einer Melphalan-Hochdosistherapie und sich anschließender autologer oder allogener Stammzelltransplantation

■ Projektleitung: Peest, Dietrich (Prof. Dr.); Förderung: Ortho Biotech

Phase 2 trial of Pemetrexed (AlimtaTM) combined with Paclitaxel in patients with recurrent/advanced follicular, papillary or anaplastic thyroid cancer. PANTHERA

■ Projektleitung: Reuter, Christoph (Prof. Dr.); Förderung: Arbeitsgemeinschaft f. Internistische Onkologie (AIO)

European bone over 40 sarcoma study (EURO-B.O.S.S.). A phase 2 trial

■ Projektleitung: Reuter, Christoph (Prof. Dr.); 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 (Prof. Dr.); 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 (Prof. Dr.); Förderung: COSS-Studiengruppe

A randomized phase 2 study of LY2181308 sodium in combination with docetaxel versus docetaxel in hormone refractory prostate cancer (protocol H8Z-MC-JACR)

■ Projektleitung: Reuter, Christoph (Prof. Dr.); 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 (Prof. Dr.); 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 (Prof. Dr.); 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 (Prof. Dr.); Förderung: Lilly

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.); Kooperationspartner: Stähler, Michael (Dr.), 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.); Kooperationspartner: Miller, Kurt (Prof. Dr.), 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.); Förderung: Novartis

Eine einarmige Phase II-Studie zum Einsatz von RAD001 als Monotherapie in der Behandlung von papillären Nierenzellkarzinom-Patienten (RAPTOR)

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (Dr.); Förderung: Novartis

Eine einarmige Phase II-Studie zum Einsatz von Temsirolimus bei Patienten mit rezidiviertem/metastasiertem Kopf-Hals-Tumor

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (Dr.); Förderung: MHH

Randomisierte Phase II-Studie von Trofosamid versus Adriamycin bei älteren Patienten mit unvorbehandeltem metastasiertem Weichteilsarkom

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (Dr.); Kooperationspartner: Hartmann, J. T. (Prof. Dr.), Kiel; Förderung: Universitätsklinikum Tübingen

Randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie zum Einsatz von Nilotinib oder Imatinib in der Erstlinie des irresektablen oder metastasierten GIST

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (Dr.); Förderung: Novartis

Eine offene multizentrische Phase II-Studie zum Einsatz von Paclitaxel/Carboplatin mit bzw. ohne Cetuximab in der Erstlinientherapie von Adeno- und undifferenzierten Carcinomen unbekannter Primärlokalisierung (PACET-CUP)

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (Dr.); Kooperationspartner: Hübner, Gerdt (Dr.), Oldenburg i. H.; Förderung: Universitätsklinikum Heidelberg

Phase II-Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Vorinostat bei Patienten mit fortgeschrittenen, metastasierten Weichteilsarkomen

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (Dr.); Kooperationspartner: Egerer, G. (Dr.), Heidelberg; Förderung: Universitätsklinikum Heidelberg

Phase 6II-Studie zur Evaluation der Krankheitsstabilisierung durch Imatinib bei progredienter aggressiver Fibromatose, die einer kompletten Resektion nicht zugänglich sind oder diese mit inakzeptablen Funktionseinschränkungen einhergehen

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (Dr.); Kooperationspartner: Hohenberger, Peter (Prof. Dr.), Mannheim ; Förderung: Universitätsmedizin Mannheim

Multizentrische Klinische Prüfung RAD001 bei Patienten mit rezidivierten/refraktären Hodentumoren (RADIT)

■ Projektleitung: Fenner, Martin (Dr.); 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.); Förderung: Amgen

Evaluation of AVE5026 in the Prevention of Venous Thromboembolism in Cancer Patients Undergoing Chemotherapy

■ Projektleitung: Fenner, Martin (Dr.); Förderung: Sanofi Aventis

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.); Kooperationspartner: Studie der Deutschen Hodentumor-Studiengruppe; Albers, P. (Prof. Dr.), Düsseldorf

Registerstudie zur Salvagetherapie bei refraktären/rezidierten Keimzelltumoren

■ Projektleitung: Fenner, Martin (Dr.); Kooperationspartner: Studie der Deutschen Hodentumor-Studiengruppe; Bokemeyer, C. (Prof. Dr.), Hamburg

Bone marrow transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration-2 (Studiename: BOOST-2 trial, EudraCT-Nr.: 2005-000774-46)

■ Projektleitung: Arseniev, Lubomir (Dr.); Kooperationspartner: Wollert, Kai (Prof. Dr.), Kardiologie, MHH; Förderung: BMBF

Präklinische Entwicklung eines Leberstammzelltransplantats zur Behandlung von genetischen Stoffwechseldéfekten (und akutem Leberversagen) Teilprojekt Nr. BioRN-SZN-02 (s. <http://www.bioregion-rnd.de>)

■ Projektleitung: Arseniev, Lubomir (Dr.); Förderung: BioRegion RND

Originalpublikationen

Argiropoulos B, Yung E, Xiang P, Lo CY, Kuchenbauer F, Palmqvist L, Reindl C, Heuser M, Sekulovic S, Rosten P, Muranyi A, Goh SL, Featherstone M, Humphries RK. Linkage of the potent leukemogenic activity of Meis1 to cell-cycle entry and transcriptional regulation of cyclin D3. *Blood* 2010;115(20):4071-4082

Bethge WA, Lange T, Meisner C, von Harsdorf S, Bornhaeuser M, Federmann B, Stadler M, Uharek L, Stelljes M, Knop S, Wulf G, Trenschele R, Vucinic V, Dittmann H, Faul C, Vogel W, Kanz L, Bunjes D. Radioimmunotherapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan as part of a reduced-intensity conditioning regimen for allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with advanced non-Hodgkin lymphoma: results of a phase 2 study. *Blood* 2010;116(10):1795-1802

Bockmeyer CL, Forstmeier V, Modde F, Lovric S, Claus RA, Schiffer M, Agustian PA, Grothusen C, Grote K, Birschmann I, Theophile K, Kreipe HH, Bröcker V, Becker JU. ADAMTS13-marker of contractile phenotype of arterial smooth muscle cells lost in benign nephrosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;DOI: 10.1093/ndt/gfq604

Bockmeyer CL, Reuken PA, Simon TP, Budde U, Lösche W, Bauer M, Birschmann I, Becker JU, Marx G, Claus RA. ADAMTS13 activity is decreased in a septic porcine model. Significance for glomerular thrombus deposition. *Thromb Haemost* 2011;105(1):145-153

Bode C, Sensken SC, Peest U, Beutel G, Thol F, Levkau B, Li Z, Bittman R, Huang T, Tölle M, van der Giet M, Graler MH. Erythrocytes serve as a reservoir for cellular and extracellular sphingosine 1-phosphate. *J Cell Biochem* 2010;109(6):1232-1243

Borchers S, Provasi E, Benati C, Dammann E, Radrizzani M, Krons A, Kuehnau W, Schmidke J, von Neuhoff N, Stadler M, Ciceri F, Bonini C, Ganser A, Hertenstein B, Mischak-Weissinger EM. Genetically modified donor leukocyte transfusion and Graft-versus-Leukemia effect after allogeneic stem cell transplantation. *Hum Gene Ther* 2010;DOI:10.1089/hum.2010.162

Bruns F, Janssen S, Laenger F, Döbelstein C, Meyer A. Extramedullary plasmacytoma: a rare case with bifocal manifestation at

uncommon sites. *Anticancer Res* 2010;30(5):1779-1781

Buzard K, Zhang JR, Thumann G, Striepecke R, Sunalp M. Two cases of toxic anterior segment syndrome from generic trypan blue. *J Cataract Refract Surg* 2010;36(12):2195-2199

Chatzikyrkou C, Hamwi I, Clajus C, Becker J, Hafer C, Kielstein JT. Biopsy proven acute interstitial nephritis after treatment with moxifloxacin. *BMC Nephrol* 2010;11:19

Corbacioglu A, Scholl C, Schlenk RF, Eiwien K, Du J, Bullinger L, Fröhling S, Reimer P, Rummel M, Derigs HG, Nachbaur D, Krauter J, Ganser A, Döhner H, Döhner K. Prognostic impact of minimal residual disease in CBFβ-MYH11-positive acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28(23):3724-3729

Damm F, Heuser M, Ganser A, Krauter J. Reply to I. Hollink et al. *J Clin Oncol* 2010;DOI: 10.1200/JCO.2010.29.8398

Damm F, Lange K, Heuser M, Oberacker T, Morgan M, Wagner K, Krauter J, Schlegelberger B, Ganser A, Gohring G. Phosphoinositide phospholipase Cbeta1 (PI-PLCbeta1) gene in myelodysplastic syndromes and cytogenetically normal acute myeloid leukemia: not a deletion, but increased PI-PLCbeta1 expression is an independent prognostic factor. *J Clin Oncol* 2010;28(22):e384-7; author reply e388-9

Damm F, Markus B, Thol F, Heuser M, Ganser A, Krauter J. Genetic changes of miR-182 G106A: rather a polymorphism than a somatic mutation. *Ann Hematol* 2010;DOI: 10.1007/s00277-010-1131-x

DeROP C, Picksak G, Stichtenoth DO. Gingivahyperplasie. *Med Monatsschr Pharm* 2010;33(1):23-24

Dittrich M, Strassberger V, Fackler M, Tas P, Lewandrowski U, Sickmann A, Walter U, Dandekar T, Birschmann I. Characterization of a novel interaction between vasodilator-stimulated phosphoprotein and Abelson interactor 1 in human platelets: a concerted computational and experimental approach. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30(4):843-850

- Dreger P, Döhner H, Ritgen M, Böttcher S, Busch R, Dietrich S, Bunjes D, Cohen S, Schubert J, Hegebart U, Beelen D, Zeis M, Stadler M, Hasenkamp J, Uharek L, Scheid C, Humpe A, Zenz T, Winkler D, Hallek M, Kneba M, Schmitz N, Stilgenbauer S, German CLL Study Group. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. *Blood* 2010;116(14):2438-2447
- Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, Berger B, Greil R, Willborn KC, Wilhelm M, Debus J, Eble MJ, Sötker M, Ho A, Rank A, Ganser A, Trümper L, Bokemeyer C, Kirchner H, Schubert J, Kral Z, Fuchs M, Müller-Hermelink HK, Müller RP, Diehl V. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010;363(7):640-652
- Feuchtinger T, Opherk K, Bethge WA, Topp MS, Schuster FR, Weissinger EM, Mohty M, Or R, Maschan M, Schumm M, Hamprecht K, Handgretinger R, Lang P, Einsele H. Adoptive transfer of pp65-specific T cells for the treatment of chemorefractory cytomegalovirus disease or reactivation after haploidentical and matched unrelated stem cell transplantation. *Blood* 2010;116(20):4360-4367
- Gattermann N, Finelli C, Porta MD, Fenaux P, Ganser A, Guerci-Bresler A, Schmid M, Taylor K, Vassilief D, Habr D, Domokos G, Roubert B, Rose C, EPIC study investigators. Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: Results from the large 1-year EPIC study. *Leuk Res* 2010;34(9):1143-1150
- Ghazavi F, Fazlali Z, Banihosseini SS, Hosseini SR, Kazemi MH, Shojae S, Parsa K, Sadeghi H, Sina F, Rohani M, Shahidi GA, Ghaemi N, Ronaghi M, Elahi E. PRKN, DJ-1, and PINK1 screening identifies novel splice site mutation in PRKN and two novel DJ-1 mutations. *Mov Disord* 2010;DOI: 10.1002/mds.23417
- Good DM, Zübig P, Argiles A, Bauer HW, Behrens G, Coon JJ, Dakna M, Decramer S, Delles C, Dominiczak AF, Ehrich JH, Eitner F, Fliser D, Frommberger M, Ganser A, Girolami MA, Golovko I, Gewinner W, Haubitz M, Herget-Rosenthal S, Jankowski J, Jahn H, Jerums G, Julian BA, Kellmann M, Kliem V, Kolch W, Krolewski AS, Luppi M, Massy Z, Melter M, Neusüss C, Novak J, Peter K, Rossing K, Rupprecht H, Schanstra JP, Schiffer E, Stolzenburg JU, Tarnow L, Theodorescu D, Thongboonkerd V, Vanholder R, Weissinger EM, Mischak H, Schmitt-Kopplin P. Naturally occurring human urinary peptides for use in diagnosis of chronic kidney disease. *Mol Cell Proteomics* 2010;9(11):2424-2437
- Götze K, Platzbecker U, Giagounidis A, Haase D, Lübbert M, Aul C, Ganser A, Germing U, Hofmann WK. Azacitidine for treatment of patients with myelodysplastic syndromes (MDS): practical recommendations of the German MDS Study Group. *Ann Hematol* 2010;89(9):841-850
- Gröschel S, Lugthart S, Schlenk RF, Valk PJ, Eiwien K, Goudswaard C, van Putten WJ, Kayser S, Verdonck LF, Lubbert M, Ossenkoppele GJ, Germing U, Schmidt-Wolf I, Schlegelberger B, Krauter J, Ganser A, Döhner H, Lowenberg B, Döhner K, Delwel R. High EVI1 expression predicts outcome in younger adult patients with acute myeloid leukemia and is associated with distinct cytogenetic abnormalities. *J Clin Oncol* 2010;28(12):2101-2107
- Grunwald V, Beutel G, Schuch-Jantsch S, Reuter C, Ivanyi P, Ganser A, Haubitz M. Circulating endothelial cells are an early predictor in renal cell carcinoma for tumor response to sunitinib. *BMC Cancer* 2010;10(1):695
- Haghikia A, Missol-Kolka E, Tsikas D, Venturini L, Brundiers S, Castoldi M, Muckenthaler MU, Eder M, Stapel B, Thum T, Haghikia A, Petrasch-Parwez E, Drexler H, Hilfiker-Kleiner D, Scherr M. Signal transducer and activator of transcription 3-mediated regulation of miR-199a-5p links cardiomyocyte and endothelial cell function in the heart: a key role for ubiquitin-conjugating enzymes. *Eur Heart J* 2010;DOI: 10.1093/eurheartj/ehq369
- Heuser M, Humphries RK. Biologic and experimental variation of measured cancer stem cells. *Cell Cycle* 2010;9(5):909-912
- Heuser M, Park G, Moon Y, Berg T, Xiang P, Kuchenbauer F, Vollett S, Lai C, Humphries RK. Extrinsic signals determine myeloid-erythroid lineage switch in MN1 leukemia. *Exp Hematol* 2010;38(3):174-179
- Heuser M, Zapf A, Morgan M, Krauter J, Ganser A. Myeloid growth factors in acute myeloid leukemia: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Hematol* 2011;90(3):273-281
- Hilfiker-Kleiner D, Shukla P, Klein G, Schaefer A, Stapel B, Hoch M, Müller W, Scherr M, Theilmeier G, Ernst M, Hilfiker A, Drexler H. Continuous glycoprotein-130-mediated signal transducer and activator of transcription-3 activation promotes inflammation, left ventricular rupture, and adverse outcome in subacute myocardial infarction. *Circulation* 2010;122(2):145-155
- Ivanyi P, Morgan M, Piao W, Ukena SN, Steube K, Ganser A, Franke A. Pre T-cell receptor alpha (pTalpha) expression patterns and functional analysis in human T-cell lymphoblastic leukemia. *Cell Oncol* 2010;32(1-2):101-108
- Ivanyi P, Winkler T, Grosshennig A, Reuter C, Merseburger AS, Ganser A, Grünwald V. Treatment with tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma is associated with drug-induced hyperparathyroidism: a single center experience in 59 patients. *World J Urol* 2010;28(3):311-317
- Johannsen M, Staehler M, Ohlmann CH, Flörcken A, Schmittel A, Otto T, Bex A, Hein P, Miller K, Weikert S, Grünwald V. Outcome of treatment discontinuation in patients with metastatic renal cell carcinoma and no evidence of disease following targeted therapy with or without metastasectomy. *Ann Oncol* 2011;22(3):657-663
- Kayser S, Döhner K, Krauter J, Köhne CH, Horst HA, Held G, von Lilienfeld-Toal M, Wilhelm S, Kündgen A, Götze K, Rummel M, Nachbaur D, Schlegelberger B, Göhring G, Späth D, Morlok C, Zucknick M, Ganser A, Döhner H, Schlenk RF. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2,853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood* 2011;117(7):2137-2145
- Koenecke C, Hertenstein B, Schetelig J, van Biezen A, Dammann E, Gratwohl A, Ganser A, Schleuning M, Bornhäuser M, Jacobsen N, Kröger N, Niederwieser D, de Witte T, Ruutu T. Solid organ trans-

plantation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective, multicenter study of the EBMT. *Am J Transplant* 2010;10(8):1897-1906

Koenecke C, Kümpers P, Lukasz A, Dammann E, Verhagen W, Göhring G, Buchholz S, Krauter J, Eder M, Schlegelberger B, Ganser A. Shedding of the endothelial receptor tyrosine kinase Tie2 correlates with leukemic blast burden and outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for AML. *Ann Hematol* 2010;89(5):459-467

Lankisch TO, Metzger J, Negm AA, Vobetakuhi K, Schiffer E, Siwy J, Weismüller TJ, Schneider AS, Thedieck K, Baumeister R, Züribig P, Weissinger EM, Manns MP, Mischak H, Wedemeyer J. Bile proteomic profiles differentiate cholangiocarcinoma from primary sclerosing cholangitis and choledocholithiasis. *Hepatology* 2010;DOI: 10.1002/hep.24103

Lee JW, Yoon SS, Shen ZX, Ganser A, Hsu HC, Habr D, Domokos G, Roubert B, Porter JB, EPIC study investigators. Iron chelation therapy with deferasirox in patients with aplastic anemia: a subgroup analysis of 116 patients from the EPIC trial. *Blood* 2010;116(14):2448-2454

Lorenzen JM, Krauter J, Länger F, Haller H, Gwinner W. Necrotizing fasciitis and acute kidney injury in a patient with acute myelogenous leukemia-case presentation and review of the literature. *Ann Hematol* 2011;90(2):235-238

Lugthart S, Groschel S, Beverloo HB, Kayser S, Valk PJ, van Zelderen-Bhola SL, Jan Ossenkuppele G, Vellenga E, van den Berg-de Ruyter E, Schanz U, Verhoef G, Vandenbergh P, Ferrant A, Kohne CH, Pfreundschuh M, Horst HA, Koller E, von Lilienfeld-Toal M, Bentz M, Ganser A, Schlegelberger B, Jotterand M, Krauter J, Pabst T, Theobald M, Schlenk RF, Delwel R, Dohner K, Lowenberg B, Dohner H. Clinical, molecular, and prognostic significance of WHO type inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2) and various other 3q abnormalities in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28(24):3890-3898

Metzger J, Kirsch T, Schiffer E, Ulger P, Menten E, Brand K, Weissinger EM, Haubitz M, Mischak H, Herget-Rosenthal S. Urinary excretion of twenty peptides forms an early and accurate diagnostic pattern of acute kidney injury. *Kidney Int* 2010;78(12):1252-1262

Michallet M, Sobh M, Milligan D, Morisset S, Niederwieser D, Koza V, Ruutu T, Russell NH, Verdonck L, Dhedin N, Vitek A, Boogaerts M, Vindelov L, Finke J, Dubois V, van Biezen A, Brand R, de Witte T, Dreger P, Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. The impact of HLA matching on long-term transplant outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for CLL: a retrospective study from the EBMT registry. *Leukemia* 2010;24(10):1725-1731

Mischak H, Allmaier G, Apweiler R, Attwood T, Baumann M, Benigni A, Bennett SE, Bischoff R, Bongcam-Rudloff E, Capasso G, Coon JJ, D'Haese P, Dominiczak AF, Dakna M, Dihazi H, Ehrich JH, Fernandez-Llama P, Fliser D, Frokiaer J, Garin J, Girolami M, Hancock WS, Haubitz M, Hochstrasser D, Holman RR, Ioannidis JP, Jankowski J, Julian BA, Klein JB, Kolch W, Luider T, Massy Z, Mattes WB, Molina F, Monsarrat B, Novak J, Peter K, Rossing

P, Sanchez-Carbayo M, Schanstra JP, Semmes OJ, Spasovski G, Theodorescu D, Thongboonkerd V, Vanholder R, Veenstra TD, Weissinger E, Yamamoto T, Vlahou A. Recommendations for biomarker identification and qualification in clinical proteomics. *Sci Transl Med* 2010;2(46):46ps42

Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Kay A, Ravaud A, RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116(18):4256-4265

Müller-Deile Janina, Bröcker Verena, Grünwald Viktor, Hiss Marcus, Bertram Anna, Kubicka Stefan, Ganser Arnold, Haller Hermann, Schiffer Mario. Renal side effects of VEGF-blocking therapy. *NDT Plus* 2010;3(2):172-175

Nagel S, Venturini L, Marquez VE, Meyer C, Kaufmann M, Scherr M, MacLeod RA, Drexler HG. Polycomb repressor complex 2 regulates HOXA9 and HOXA10, activating ID2 in NK/T-cell lines. *Mol Cancer* 2010;9:151

Onono FO, Morgan MA, Spielmann HP, Andres DA, Subramanian T, Ganser A, Reuter CW. A tagging-via-substrate approach to detect the farnesylated proteome using two-dimensional electrophoresis coupled with Western blotting. *Mol Cell Proteomics* 2010;9(4):742-751

Passweg JR, Giagounidis AA, Simcock M, Aul C, Dobbstein C, Stadler M, Ossenkuppele G, Hofmann WK, Schilling K, Tichelli A, Ganser A. Immunosuppressive Therapy for Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Prospective Randomized Multicenter Phase III Trial Comparing Antithymocyte Globulin Plus Cyclosporine With Best Supportive Care-SAKK 33/99. *J Clin Oncol* 2011;29(3):303-309

Petriv OI, Kuchenbauer F, Delaney AD, Lecault V, White A, Kent D, Marmolejo L, Heuser M, Berg T, Copley M, Ruschmann J, Sekulovic S, Benz C, Kuroda E, Ho V, Antignano F, Halim T, Giambra V, Krystal G, Takei CJ, Weng AP, Piret J, Eaves C, Marra MA, Humphries RK, Hansen CL. Comprehensive microRNA expression profiling of the hematopoietic hierarchy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(35):15443-15448

Reuter CW, Morgan MA, Ivanyi P, Fenner M, Ganser A, Grünwald V. Carboplatin plus weekly docetaxel as salvage chemotherapy in docetaxel-resistant and castration-resistant prostate cancer. *World J Urol* 2010;28(3):391-398

Rhein M, Schwarzer A, Yang M, Kaefer V, Brugman M, Meyer J, Ganser A, Baum C, Li Z. Leukemias induced by altered TRK-signaling are sensitive to mTOR inhibitors in preclinical models. *Ann Hematol* 2011;90(3):283-292

Röhrs S, Scherr M, Romani J, Zaborski M, Drexler HG, Quentmeier H. CD7 in acute myeloid leukemia: correlation with loss of wild-type CEBPA, consequence of epigenetic regulation. *J Hematol Oncol* 2010;3:15

Savoia A, Germeshausen M, De Rocco D, Henschel B, Kratz CP, Kuhlen M, Rath B, Steuhl KP, Wermes C, Ballmaier M. MYH9-related

disease: Report on five German families and description of a novel mutation. *Ann Hematol* 2010;89(10):1057-1059

Scherr M, Venturini L, Eder M. Lentiviral vector-mediated expression of pre-miRNAs and antagomiRs. *Methods Mol Biol* 2010;614:175-185

Schwarz A, Haller H, Schmitt R, Schiffer M, Koenecke C, Strassburg C, Lehner F, Gottlieb J, Bara C, Becker JU, Broecker V. Biopsy-diagnosed renal disease in patients after transplantation of other organs and tissues. *Am J Transplant* 2010;10(9):2017-2025

Seidel C, Janssen S, Karstens JH, Welte T, Morgan M, Ganser A, Grünwald V. Recall pneumonitis during systemic treatment with sunitinib. *Ann Oncol* 2010;21(10):2119-2120

Surdziel E, Eder M, Scherr M. Lentivirus-mediated antagomir expression. *Methods Mol Biol* 2010;667:237-248

Taskesen E, Bullinger L, Corbacioglu A, Sanders M, Erpelinck CA, Wouters BJ, van der Poel-van de Luytgaarde S, Damm F, Krauter J, Ganser A, Schlenk RF, Löwenberg B, Delwel R, Dohner H, Valk PJ, Dohner K. Prognostic impact, concurrent genetic mutations and gene expression features of AML with CEBPA mutations in a cohort of 1182 cytogenetically normal AML: further evidence for CEBPA double mutant AML as a distinctive disease entity. *Blood* 2011;117(8):2469-2475

Thol F, Ganser A. Molecular pathogenesis of acute myeloid leukemia: A diverse disease with new perspectives. *Front Med China* 2010;4(4):356-362

Thol F, Weissinger EM, Krauter J, Wagner K, Damm F, Wichmann M, Göhring G, Schumann C, Bug G, Ottmann O, Hofmann WK, Schlegelberger B, Ganser A, Heuser M. IDH1 mutations in patients with myelodysplastic syndromes are associated with an unfavorable prognosis. *Haematologica* 2010;95(10):1668-1674

Tiede A, Eisert R, Czwalińska A, Miesbach W, Scharrer I, Ganser A. Acquired haemophilia caused by non-haemophilic factor VIII gene variants. *Ann Hematol* 2010;89(6):607-612

Ukena SN, Grosse J, Mischak-Weissinger E, Buchholz S, Stadler M, Ganser A, Franzke A. Acute but not chronic graft-versus-host disease is associated with a reduction of circulating CD4(+)CD25 (high)CD127 (low/-) regulatory T cells. *Ann Hematol* 2011;90(2):213-218

Vilar E, Grünwald V, Schoffski P, Singer H, Salazar R, Iglesias JL, Casado E, Cullell-Young M, Baselga J, Taberner J. A phase I dose-escalating study of ES-285, a marine sphingolipid-derived compound, with repeat dose administration in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs* 2010;DOI: 10.1007/s10637-010-9529-9

Wagner K, Damm F, Göhring G, Gürlich K, Heuser M, Schäfer I, Ottmann O, Lubbert M, Heit W, Kanz L, Schlimok G, Raghavachar AA, Fiedler W, Kirchner HH, Brügger W, Zucknick M, Schlegelberger B, Heil G, Ganser A, Krauter J. Impact of IDH1 R132 mutations and an IDH1 single nucleotide polymorphism in cytogenetically normal

acute myeloid leukemia: SNP rs11554137 is an adverse prognostic factor. *J Clin Oncol* 2010;28(14):2356-2364

Wermes C, Rietze M, Sykora KW, Ganser A. Integrationsprojekt als Weg in die Zukunft. *Hämostaseologie* 2010;30(Suppl.):60-61

Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, Bacher U, Gerbitz A, Stadler M, Ayuk F, Kiani A, Schwerdtfeger R, Vogelsang GB, Kobbe G, Gramatzki M, Lawitschka A, Mohty M, Pavletic SZ, Greinix H, Holler E. Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD: Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(1):1-17

Übersichtsarbeiten

Grünwald V, Kalanovic D, Merseburger AS. Management of sunitinib-related adverse events: an evidence- and expert-based consensus approach. *World J Urol* 2010;28(3):343-351

Heuser M, Ganser A, Hoelzer D. The hematopoietic growth factors in acute leukemia: a European perspective. *Cancer Treat Res* 2011;157:339-362

Pincha M, Sundarasetty BS, Stripecke R. Lentiviral vectors for immunization: an inflammatory field. *Expert Rev Vaccines* 2010;9(3):309-321

Salmasian H, Rohanzadegan M, Banihosseini S, Rahimi Darabad R, Rabbani-Anari M, Shakiba A, Ferrara JL. Corticosteroid regimens for treatment of acute and chronic graft versus host disease (GvHD) after allogeneic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1(1):CD005565

Thol F, Damm F, Wagner K, Göhring G, Schlegelberger B, Hoelzer D, Lubbert M, Heit W, Kanz L, Schlimok G, Raghavachar A, Fiedler W, Kirchner H, Heil G, Heuser M, Krauter J, Ganser A. Prognostic impact of IDH2 mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Blood* 2010;116(4):614-616

Buchbeiträge, Monografien

Daugaard G, Fenner M. New Systemic Therapies for Refractory Tumors. In: Laguna MP, Albers P, Bokemeyer C, Richie J. [Hrsg.]: *Cancer of the testis*. London: Springer, 2010. S.253-261

Eder M. Plasmozytom. In: Brunkhorst Reinhard. [Hrsg.]: *Differenzialdiagnose und Differenzialtherapie : Entscheidungen in der Inneren Medizin*. 1. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2010. S.420-421

Gnaser A, Thol F. Myelodysplastische Syndrome. In: Hiddemann Wolfgang. [Hrsg.]: *Die Onkologie : Spezieller Teil; solide Tumoren, Lymphome, Leukämien; mit 483 Tabellen*. 2., aktualisierte Aufl. Heidelberg: Springer Medizin, 2010. S.1609-1635

Abstracts

2010 wurden 146 Abstracts publiziert.

Promotionen

Brundiers, Stephanie (Dr. rer. nat.): miRNA Expression bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) und funktionelle Analyse der miR-100.

Schaller-Schönitz, Michael (Dr. rer. nat.): Der Einfluss von BCR-ABL auf STAT5 in BCR-ABL-positiven Leukämiezellen.

Diplome

Fackler, Marc (Biologie): Charakterisierung neuer domänenspezifischer Interaktoren des humanen VASP.

Master

Damm, Anna Maria (Biomedizin): Funktionsanalyse von humanen Plättchen nach Phytoprostan-Exposition.

Wissenschaftspreise

Beutel, Gernot (Dr.): American Society of Hematology Travel Award for 52nd Annual Meeting in Orlando, Florida.

Heuser, Michael (Dr.): European Hematology Association Travel Award for the 15th Congress in Barcelona, Spain; American Society of Hematology Travel Award for 52nd Annual Meeting in Orlando, Florida.

Könecke, Christian (Dr.): EHA-ASH Translational Research Training in Hematology Award 2010.

Surdziel, Ewa: American Society of Hematology Travel Award for 52nd Annual Meeting in Orlando, Florida.

Thol, Felicitas (Dr.): EHA-ASH Translational Research Training in Hematology Award 2010.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Ganser, Arnold (Prof. Dr.): Direktor des Zentrums Innere Medizin (seit 4/2009) und der Kommission Klinische Studien der MHH. Editor-in-Chief der Annals of Hematology. Chairman des International Members Committee der American Society of Hematology, Mitglied des Executive Committee der American Society of Hematology, Mitglied des Program Committee der American Society of Hematology. Mitglied des Vorstandes des BMBF-Kompetenznetzes Akute und chronische Leukämien. Sprecher der German MDS Study Group. Chairman der AMLSG (German-Austrian AML Study Group). Gutachter für DFG, BMBF, Deutsche Krebshilfe, Sanderstiftung, Fresenius-Stiftung, Carreras-Stiftung sowie für diverse Fachzeitschriften. Mitglied der Transfusionskommission der Bundesärztekammer; Mitglied des Management Boards des IFB-Tx.

Arseniev, Lubomir (Dr.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Mitglied der "International Society for Cellular Therapy" (ISCT, vormals ISHAGE), Mitglied der "American Society of Hematology" (ASH), Mitglied der "Bulgarian Association of Tissue Banks" (BgATB), Vorsitzender der Standardisierungskommission, Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Regulatory Affairs e.V. (DGRA), Mitglied des DIN Deutschen Instituts für Normung e.V.

Beutel, Gernot (Dr.): Mitgliedschaften: ASCO, ASH, Deutscher Hochschulverband.

Birschmann, Ingvild (Dr. Dr.): Mitgliedschaften: GBM (Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie) und GTH (Gesellschaft für Thrombose und Hämostase); Gutachterin für Thrombosis Research.

Buchholz, Stefanie (Dr.): Gutachtertätigkeit für folgende Fachzeitschrift: Annals of Hematology.

Dobbelstein, Christiane (Dr.): Mitgliedschaften: EHA, ALWP der EBMT, Studie (Auswertung) am CIBMTR.

Eder, Matthias (Prof. Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Förderinstitutionen: DFG, Deutsche Krebshilfe, UK Cancer Research. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Nature Medicine, Blood, Leukemia, Biochemistry, Experimental Hematology, Cancerogenesis, International Journal of Hematology, Oligonucleotides.

Fenner, Martin (Dr.): Mitglied im Vorstand Wissenschaftsinitiative Open Researcher & Contributor ID (ORCID) seit September 2010; Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Annals of Hematology, BMC Cancer, British Journal of Cancer and Rare Tumors.

Franzke, Anke (Prof. Dr.): Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Arbeitsgruppe Infektiologie der DGHO, Arbeitskreis nicht-onkologischer Hämatologie der DGHO, European Hematology Association, Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Arbeitsgruppe internistische Onkologie der DKG, Abteilung Experimentelle Krebsforschung der DKG, Deutscher Hochschulverband, Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI), Arbeitsgruppe Transplantationsimmunologie der DGfI. Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Blood, American Journal of Pathology, Leukemia, European Journal of Immunology, British Journal of Cancer, British Journal Clinical Pharmacology, Annals of Hematology, Respiriology, Immunological investigations. Gewähltes Mitglied des "Scientific Advisory Boards" des IFB Tx der MHH (BMBF) (2010 - 2011); Mitglied des Promotionsausschusses Radiologie (MHH), Mitglied der Sektion II der Kollegialorgane der MHH (2009/2010).

Grünwald, Viktor (Dr.): Mitgliedschaften in folgenden interdisziplinären Arbeitsgruppen (IAG) der DKG: Nierenkrebs, Weichteilsarkome, Kopf-Hals-Tumore. Mitgliedschaften in folgenden Arbeitsgruppen: Weichteilsarkome (AIO und EORTC), Kopf-Hals-Tumore (AIO und EORTC), CUP Syndrom, Urogenitale Tumore (AIO), Nierenkrebs (AIO), Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO). Mitgliedschaft im Wissenschaftlichen Beirat: Das Lebenshaus (Patientenorganisation). Mitgliedschaften: DKG, AIO, ASCO. Gutachten für folgende Fachzeitschriften: Annals of Hematology, European Journal Nuclear Medicine, Onkologie.

Heuser, Michael (Dr.): Mitgliedschaften in folgenden Wissenschaftlichen Gesellschaften: European Hematology Association (EHA), American Society of Hematology (ASH), American Society of Clinical Oncology (ASCO), Society of Hematology and Stem Cells (ISHEH). Gutachter für die Deutsche Krebshilfe e. V. Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Haematologica, Annals of Hematology, Indian Journal of Cancer, BMC Cancer, Leukemia.

Könecke, Christian (Dr.): Mitgliedschaften: EBMT (European Group of Blood and Marrow Transplantation), Chronic Leukemia Working Party der EBMT, EHA (European Haematology Association), ASCO (American Society of Clinical Oncology). Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Haematologica, European Journal of Immunology, Annals of Hematology, Annals of Transplantation.

Krauter, Jürgen (Prof. Dr.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Annals of Hematology, Leukemia, Haematologica.

Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.): Mitgliedschaften: EBMT, DGHO, ASH, EHA, BDI. Gutachterliche Tätigkeit für folgende Förderinstitutionen: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Mukoviszidose e.V., Medical research council (London, Großbritannien). Gutachterliche Tätigkeiten 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.): Mitglied des Editorial Boards der Zeitschrift "Annals of Hematology". Mitautor der DGHO-Leitlinie „Multiples Myelom“, Version 2.0: Juli 2010 (Martin Kortüm, Hermann Einsele, Ralph Naumann, Dietrich Peest, Peter Liebisch, Hartmut Goldschmidt). Mitautor der DGHO-Leitlinie "Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)": August 2010 (Martin Kortüm, Hermann Einsele, Ralph Naumann, Dietrich Peest, Peter Liebisch, Hartmut Goldschmidt).

Reuter, Christoph (Prof. Dr.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, Cell Biology, Experimental Hematology.

Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Förderinstitutionen DFG, Deutsche Krebshilfe. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: BMC Biotechnology, Journal of Molecular Biology, Oligonucleotides.

Stadler, Michael (Dr. Dr.): Mitglied der EBMT Acute Leukemia Working Party. Gutachter für folgende Fachzeitschrift: Annals of Hematology.

Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter für: DFG, Deutsche Krebshilfe, Concern Foundation (USA). Gutachterin für folgende Fachzeitschriften: Journal of Translational Medicine, Experimental Biology and Medicine, and Annals of Hematology.

Tiede, Andreas (Dr.): Mitglied im Ärztlichen Beirat der Deutschen Hämophiliegesellschaft; Sprecher der Arbeitsgruppe „Erworbene Hämophilie“ der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH); Editorial Board Member "Blood Disorders and Transfusion". Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Blood und Thromb. Haemost.

Trummer, Arne (Dr.): Gutachter für folgende Fachzeitschrift: Annals of Hematology.

Ukena, Sya (Dr. rer. nat.): Editorial Board Member World Journal Gastrointestinal and Pathophysiology; Dgfl-Mitglied.

Wagner, Katharina (Dr.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Journal of Clinical Oncology, Haematologica, Acta Haematologica.

Abteilung Experimentelle Hämatologie

■ Direktor: Prof. Dr. Christopher Baum

Tel.: 0511 / 532-5170 • 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 optimierter 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 Interaktion zwischen Genvektoren, ihren Zielzellen und systemischen Faktoren. Zudem entwickeln wir neuartige Ansätze zum therapeutischen Gentargeting auf der Basis der homologen Rekombination oder persistierender episomaler Vektorsysteme. Die von der Abteilung erarbeiteten experimentellen Plattformen werden an der MHH und auch international von ausgewiesenen Partnern zur Grundlagenforschung und Entwicklung neuer Therapieansätze bei angeborenen oder erworbenen hämatologischen Erkrankungen genutzt. 2009 haben Prof. Dr. Toni Cathomen (vormals Charité Berlin) als neu berufener W2-Professor für die genetische Modifikation somatischer Zellen (Schwerpunkte Gentargeting, homologe Rekombination, AAV-Vektoren) sowie Prof. Dr. Jürgen Bode als Honorarprofessor (Schwerpunkte replizierende Episomen und sequenzspezifische Rekombinasen) die Abteilung verstärkt. Weitere Arbeitsgruppenleiter sind Dr. Dr. Ute Modlich (Stammzellregeneration durch Wiederherstellung des Thrombopoietin-Signalwegs; Wechselwirkungen von Onkogenen und epigenetischer Regulation; präklinische Modelle zur Prävention der Insertionsmutagenese in der Gentherapie), PD Dr. Zhixiong Li (Mechanismen der Leukämogenese), Dr. Johann Meyer (Signalbiologie; Kontrolle des Zellschicksals über künstliche Rezeptoren), Dr. Dr. Axel Schambach (retrovirale Vektorbiologie; Genvektorentwicklung zur Korrektur monogenetischer und erworbener Erkrankungen; Stammzellreprogrammierung) und Dr. Bernhard Schiedmeier (Blutstammzellexpansion unter Einfluss des Transkriptionsfaktors HOXB4 und verwandter Signalwege).

Forschungsprojekte

Zellmodifikation über retroviralen Proteintransfer

Viren haben sich im Laufe der Evolution optimal an ihre Wirtszellen angepasst und sind so ideale Überträger für Gene. Forscher und Ärzte setzen virale Nanopartikel als Gen-Taxi ein - zum Beispiel in der Gentherapie monogenetischer Erkrankungen oder zur Reprogrammierung von Körperzellen in induzierte pluripotente Stammzellen. Die permanente genetische Zellmodifikation kann allerdings auch erhebliche Nebenwirkungen auslösen, wenn der Einbau des übertragenen Gens proliferationsfördernde Gene der Zelle aktiviert oder eine langfristige Expression des kodierten Proteins das Zellverhalten unerwünscht beeinflusst. Daher ist es eine wichtige Aufgabe der Forschung, neue Methoden für eine vorübergehende (transiente) Zellmodifikation zu suchen und die Eignung in einem zellbiologisch oder therapeutisch relevanten Modell zu zeigen.

Über den Transfer von Proteinen kann kurzfristig das Zellverhalten gesteuert werden, ohne die Erbinformation der Zelle zu verändern. Herkömmliche Ansätze der Proteinübertragung zeigen in vielen Zellsystemen eine nur geringe Effizienz,

da die Überwindung der Zellmembran eine erhebliche biologische Barriere darstellt. Viren haben im Verlaufe der Evolution sehr wirksame Mechanismen entwickelt, die Zellmembran zu überwinden, um sodann ihre viralen Kapside und Nukleinsäuren in das Zytoplasma und nachfolgend den Zellkern einzuschleusen. Retroviren sind membranumhüllte Strukturen von etwa 100 nm Durchmesser, die über Oberflächenproteine eine gezielte Aufnahme in das Zytoplasma von Zielzellen erreichen, je nach Verfügbarkeit eines geeigneten zellulären Rezeptors. Nach dem Eintritt in das Zytoplasma werden submembranöse Matrixproteine und Kapsidstrukturen freigesetzt, in denen die retrovirale Erbinformation enthalten ist. Ein einziges retrovirales Partikel setzt sich aus bis zu 5000 Einheiten des Gag-Polyproteins zusammen, das nach Abschnürung von der virusproduzierenden Zelle durch die Aktivität einer retroviralen Protease in mehrere Untereinheiten zerlegt wird. Eine Zelle kann zugleich mehrere Dutzend retrovirale Partikel aufnehmen, ohne dass es zu zytopathischen Reaktionen kommt. Somit könnten über retrovirale Partikel zigtausend biologisch wirksame Proteine in eine Zelle übertragen werden. Hierfür müssen die Proteine der Wahl so in das Gag-Polyprotein eingebettet werden, dass wesentliche nachfolgende Schritte des Partikelzusammenbaus und des Zelleintritts weitestgehend unbeeinträchtigt ablaufen.

Ein erster Schritt zur Entwicklung solcher neuartigen retroviralen Nanopartikel für den Proteintransfer war der Nachweis, dass fremde Proteine an unterschiedlichen Stellen das Gag-Polyproteins eingefügt werden können, ohne die nachfolgenden Schritte der protolytischen Partikelreifung und des rezeptorvermittelten Zelleintritts zu gefährden. Wir konnten mehrere Positionen im Gag-Polyprotein und auch im erweiterten Gag-Pol-Leserahmen eines einfachen Retrovirus kartieren, die einen solchen Einbau zulassen.

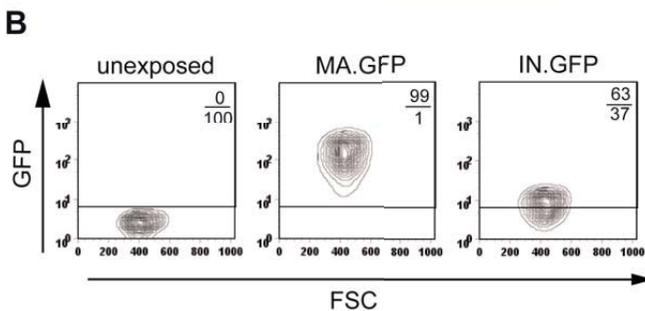
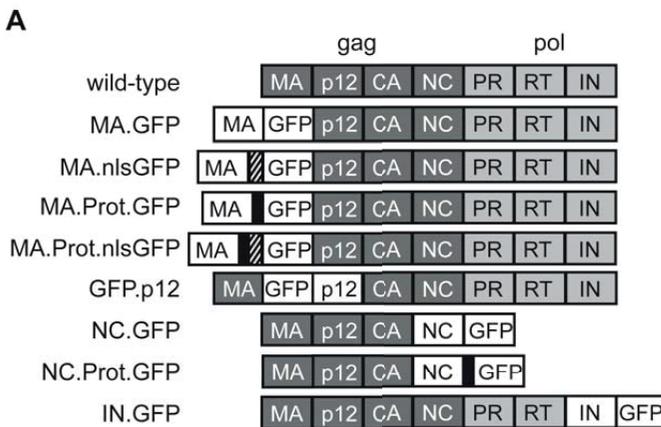


Abb.1: (A) Gezeigt ist der Aufbau des retroviralen Gag-Pol Polyproteins im Vergleich zu Varianten, die zusätzlich den Leserahmen für das grün fluoreszierende Protein (GFP) tragen. Gestrichelte Boxen deuten ein Kernlokalisierungssignal an, schwarze Boxen eine zusätzliche Proteaseerkennungsstelle. (B) Nach der retroviralen Transduktion der Zielzellen ist die Stärke des GFP-Signals von der Position im Polyprotein abhängig. Das Gag-Polyprotein (MA.GFP) tritt in bis zu 5000 Einheiten pro Partikel auf, das Gag-Pol-Polyprotein (IN.GFP) nur in wenigen hundert.

Eine Besonderheit unseres Ansatzes: durch den Einbau künstlicher Erkennungssignale für die retrovirale Protease gelang es, die eingefügten Peptidsequenzen effektiv von den übrigen viralen Proteinstrukturen abzuspalten. Den Gesetzmäßigkeiten des retroviralen Lebenszyklus folgend, findet diese Freisetzung erst nach der Abschnürung des Partikels von der produzierenden Zelle statt.

Dem Grundprinzip der Herstellung retroviraler Genvektoren folgend konnten wir die Entstehung replizierender Retroviren verhindern, indem die retroviralen proteinkodierenden Sequenzen der Leserahmen Gag-Pol und Env auf getrennten Plasmiden eingebaut wurden. Je nach Wahl konnten Partikel hergestellt werden, die entweder kein virales Genom enthielten oder an Stelle des viralen Genoms künstlich eingebrachte, potenziell therapeutische Gensequenzen trugen. Das biologische Risiko der entstandenen Partikel ist daher sehr gering.

Die Partikel konnten einfach aus dem Zellkulturüberstand der Produzentenzellen geerntet, optional konzentriert und bei -80°C stabil gelagert werden. Die Übertragung der Proteinaktivität in die Zielzellen war sehr gut reproduzierbar und folgte einer raschen Kinetik; je nach der Halbwertszeit des Proteins kam es innerhalb von Stunden bis wenigen Tagen zum vollständigen Abklingen der übertragenen Aktivität.

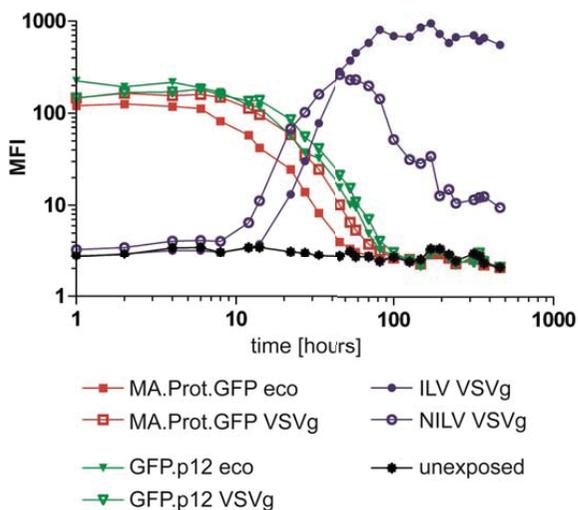


Abb. 2: Die retrovirale Proteintransduktion ist rasch und vollständig reversibel. Grüne und rote Linien zeigen das GFP-Signal in Zielzellen nach Inkubation mit unterschiedlichen Präparationen retroviraler Partikel. Zum Vergleich sieht man die Expressionskinetik nach Übertragung retroviraler episomaler (offene blaue Kreise) oder integrierter (blaue Punkte) GFP-kodierender DNA. Die schwarze Linie zeigt die Basisfluoreszenz unbehandelter Zellen an.

Unter Verwendung leicht nachweisbarer fluoreszierender Proteine konnten wir die viralen Partikel so gut markieren, dass die an sich submikroskopischen Strukturen im Fluoreszenzmikroskop als leuchtende Punkte sichtbar wurden.

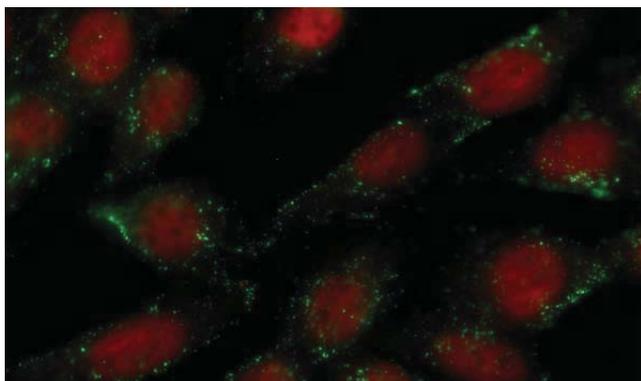


Abb. 3: Mikroskopische Aufnahme von Zielzellen (Zellkern rot gefärbt) nach Inkubation mit retroviralen Nanopartikeln, die GFP übertragen. Partikuläre Strukturen zeigen an, dass die retroviralen Partikel wenige Stunden nach dem Zelleintritt noch nicht vollständig dissoziiert sind.

Im weiteren Verlauf gelang der Nachweis, dass nicht nur fluoreszierende Proteine zur Markierung des retroviralen Lebenszyklus sondern auch biologisch aktive Proteine eingeschleust werden können, die nach Freisetzung in der Zielzelle funktionelle Auswirkungen haben. Der Beweis des Prinzips gelang mühelos durch den Einbau und die Freisetzung der Flp-Rekombinase, die in geeigneten Zielzellen eine sequenzspezifische DNA-Rekombination vermittelt. Damit wurde auch deutlich, dass selbst nukleär lokalisierende Proteine als Gag- bzw. Gag-Pol-Polyproteine in retroviralen Partikeln über Membranknospung aus den Produzentenzellen ausgeschleust werden und nach proteolytischer Prozessierung im retroviralen Partikel und Eintritt in das Zytoplasma der Zielzelle ihren subzellulären Bestimmungsort finden.

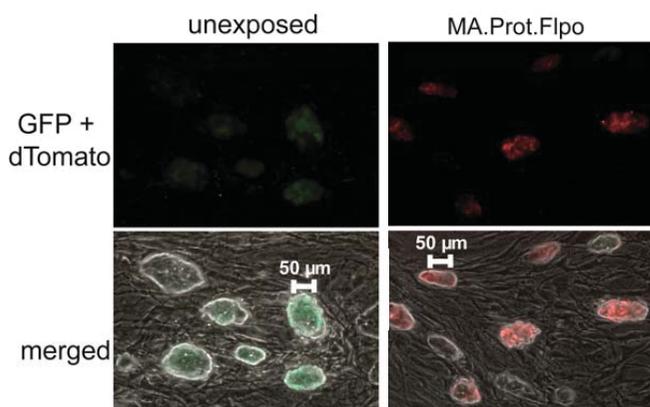


Abb. 4: Retroviraler Proteintransfer in induzierten pluripotenten Stammzellen führt zur effizienten Freisetzung der Flp-Rekombinase. Die Zellen enthalten ein Reporterallel, das nach Flp-Rekombination die Expression von GFP durch ein rotes Fluoreszenzprotein ersetzt.

Eine Serie von Kontrollelementen belegte, dass diese neue Form des Proteintransfers die Bildung retroviraler Partikel benötigt und somit auch in gemischten Zellpopulationen über die Wahl des Hüllproteins eine zellspezifische Proteinübertragung ermöglicht.

Eine erste mögliche Anwendung wurde im Kontext der Reprogrammierung von Körperzellen zu induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSZ) gezeigt. In unserer Abteilung wurde in der Arbeitsgruppe von Axel Schambach ein sehr effizienter lentiviraler Genvektor entwickelt, der nach Integration in das Genom einer Körperzelle zugleich 4 verschiedene Transkriptionsfaktoren kodiert, die gemäß der bahnbrechenden Arbeit japanischer Wissenschaftler einen nahezu kompletten Neustart der Genregulation auslösen. Somit erreichen die „reprogrammierten“ iPSZ einen Zustand der funktionellen Pluripotenz, wie er sonst nur in embryonalen Stammzellen zu finden ist. Die komplexen Verfahren zur Herstellung und Qualitätskontrolle von iPSZ haben wir seit 2008 in Kooperation mit anderen Arbeitsgruppen des DFG-geförderten Exzellenzclusters REBIRTH etabliert (Tobias Cantz, Ulrich Martin, Thomas Moritz). Wir konnten nun zeigen, dass nur wenige integrierte Kopien unseres neu entwickelten Reprogrammierungsvektors ausreichen, um iPSZ zu erzeugen. Da der Reprogrammierungsvektor mit endständigen Erkennungssignalen für die Flp-Rekombinase versehen war, konnten wir ihn durch die Behandlung der neu generierten iPSZ mit den eigens hierfür entwickelten retroviralen Proteintransduktionspartikeln wieder aus dem Genom entfernen. Die resultierenden Zellen behielten ihren iPSZ-Phänotyp und trugen nun als Folge der über retroviralen Proteintransfer ausgelösten Flp-Rekombination eine kleine genetische Narbe, die uns in laufenden Studien als Identitätsausweis der iPSZ und ihrer differenzierten Nachkommenzellen sehr willkommen ist.

Die Forschungsergebnisse dienen als Grundstein für eine Promotion im Rahmen des PhD Programms Regenerative Sciences des DFG-geförderten Exzellenzcluster REBIRTH. Sie wurden im Fachmagazin Proceedings of the National Academy of Sciences USA veröffentlicht, zur Frage der Genmarkierung von iPSZ erschien zudem ein Kommentar in Cell Stem Cell.

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Dr. med. PhD), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: EU Konsortium PERSIST; Förderung: EU FP7 Projekt PERSIST; SFB738; Exzellenzcluster REBIRTH der DFG

Weitere Forschungsprojekte

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)

Zellmarkierung mit episomalen Vektoren und Kassettenaustausch

■ Projektleitung: Bode, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat. habil); Kooperationspartner: Niemann, Heiner (Prof. Dr., FLI Mariensee); Förderung: DFG (Exzellenzcluster REBIRTH)

MPL Rezeptorexpression zur Regeneration hämatopoetischer 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)

Reversible Zellmodifikation mittels pseudoretroviraler und epiretroviraler Transduktion

■ Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Bode, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat. habil); Förderung: DFG (SFB 738)

Lentiviral induzierte insertionelle Mutagenese in der Genterapie von hereditären Lebererkrankungen

■ Projektleitung: Ott, Michael (Prof. Dr. med.); Modlich, Ute (Dr. med. vet. PhD); Förderung: DFG (SFB738)

Zielzellen insertioneller Transformation in der Hämatopoese

■ Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Li, Zhixiong (PD Dr. med.), Kustikova, Olga (Dr. phil.); Förderung: DFG-Schwerpunktprogramm (SPP 1230)

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)

Therapeutisches Gentergeting in humanen CD34positiven Zellen

■ Projektleitung: Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.); Förderung: DFG-Schwerpunktprogramm (SPP 1230)

Zentralprojekt DFG-Schwerpunktprogramm „Mechanisms of gene vector entry and persistence“

■ Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Büning, Hildegard (Dr. rer. nat.), Universität Köln) und 17 weitere Arbeitsgruppen in Deutschland und Österreich; Förderung: DFG-Schwerpunktprogramm (SPP 1230)

Entwicklung neuer RNA-basierter und genterapeutischer Strategien bei Kardiomyopathien

■ Projektleitung: Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.); Förderung: DFG - SFB/TR 19 (TP C5)

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

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

Genetische Korrektur von Lungenstammzellen mithilfe der Zinkfinger-nuklease-Technologie

■ Projektleitung: Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: BMBF (Netzwerk „ITCF“)

Innovative Zell- und Gentherapie für Morbus Gaucher Typ 2

■ Projektleitung: Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: BMBF (Netzwerk „InTherGD“)

Zellreprogrammierung und kontrollierte Differenzierung durch gezielte Genmodifikation

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Dr. med. PhD); Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.), Bode, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat.habil.), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: BMBF (Netzwerk „ReGene“)

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.); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: BMBF (Netzwerk iGENE)

Cord Blood-Hematopoietic stem cells: Reliable Methods for ex vivo Expansion (CB-HERMES) Pathway discovery and protocol development

■ Projektleitung: Schiedmeier, Bernhard (Dr. rer. nat.); Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: BMBF

Subprojekte "Gene Therapy for Neutrophilic disorders" and "Gene Therapy for Wiskott-Aldrich-Syndrome"

■ Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Klein, Christoph (Prof. Dr. med.), Schambach, Axel (Dr. med. PhD); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: BMBF (Programm PIDNET)

STRP: Therapeutic in vivo DNA repair by site-specific double-strand breaks

■ Projektleitung: Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Europäisches Konsortium; Förderung: 6. EU-Forschungsrahmenprogramm (Akronym „ZNIP“)

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.); Kooperationspartner: Europäisches Konsortium; Förderung: EU 6. Rahmenprogramm

Integrated Project: Persisting transgenesis (Acronym: PERSIST)

■ Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Europäisches Konsortium; Förderung: EU 7. Rahmenprogramm

Network of Excellence: Clinical Gene Therapy (Acronym: CLINIGENE)

■ Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Bode, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Europäisches Konsortium; Förderung: EU 6. Rahmenprogramm

Integrated Project: Advanced cell-based therapy of pediatric immunodeficiency (Acronym: CELLPID)

■ Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Europäisches Konsortium; Förderung: EU 7. Rahmenprogramm

Herkunft und Signatur durch veränderte TRK-Signaltransduktion induzierter leukämischer Stammzellen

■ Projektleitung: Li, Zhixiong (PD Dr. med.), Meyer, Johann (Dr. rer. nat.); Förderung: Deutsche Krebshilfe

mTOR-Abhängigkeit und mTOR-Inhibitorresistenz bei akuten Leukämien

■ Projektleitung: Schwarzer, Adrian, (Dr. med.), Li, Zhixiong, (PD Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

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)

Alpharetrovirale Verpackungssysteme

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Dr. med. PhD), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Förderung: Rentschler AG

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.)

Entwicklung von Designer-Nukleasen auf der Basis von TAL-Effektoren

■ Projektleitung: Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.)

Development of a conditional selection system for HSCs/blood cells based on the costimulatory molecule CD28

■ Projektleitung: Meyer, Johann (Dr. rer. nat.)

Originalpublikationen

Baum C. The promise of polyclonality. Hum Gene Ther 2010;21(4):365-367

Cathomen T, Schambach A. Zinc-finger nucleases meet iPS cells: Zinc positive: tailored genome engineering meets reprogramming. Gene Ther 2010;17(1):1-3

Cathomen T, Söllü C. In vitro assessment of zinc finger nuclease activity. Methods Mol Biol 2010;649:227-235

Cohen-Haguenaer O, Creff N, Cruz P, Tunc C, Aiuti A, Baum C, Bosch F, Blomberg P, Cichutek K, Collins M, Danos O, Dehaut F, Federspiel M, Galun E, Garritsen H, Hauser H, Hildebrandt M, Klatzmann D, Merten O, Montini E, O'Brien T, Panet A, Rasooly L, Scherman D, Schmidt M, Schweitzer M, Tiberghien P, Vandendriessche T, Ziehr H, Ylä-Herttua S, von Kalle C, Gahrton G, Carrondo M. Relevance of an Academic GMP Pan-European Vector Infrastructure (PEVI). Curr Gene Ther 2010;10(6):414-422

- Cornu TI, Cathomen T. Quantification of zinc finger nuclease-associated toxicity. *Methods Mol Biol* 2010;649:237-245
- Ellis J, Baum C, Benvenisty N, Mostoslavsky G, Okano H, Stanford WL, Porteus M, Sadelain M. Benefits of Utilizing Gene-Modified iPSCs for Clinical Applications. *Cell Stem Cell* 2010;7(4):429-430
- Gama-Norton L, Herrmann S, Schucht R, Coroadinha AS, Low R, Alves PM, Bartholomae CC, Schmidt M, Baum C, Schambach A, Hauser H, Wirth D. Retroviral vector performance in defined chromosomal loci of modular packaging cell lines. *Hum Gene Ther* 2010;21(8):979-991
- Gellhaus K, Cornu TI, Heilbronn R, Cathomen T. Fate of recombinant adeno-associated viral vector genomes during DNA double-strand break-induced gene targeting in human cells. *Hum Gene Ther* 2010;21(5):543-553
- Heinz N, Schambach A, Galla M, Maetzig T, Baum C, Loew R, Schiedlmeier B. Retroviral and transposon-based tet-regulated All-In-One vectors with reduced background expression and improved dynamic range. *Hum Gene Ther* 2011;22(2):166-176
- Hüser D, Gogol-Döring A, Lutter T, Weger S, Winter K, Hammer EM, Cathomen T, Reinert K, Heilbronn R. Integration preferences of wildtype AAV-2 for consensus rep-binding sites at numerous loci in the human genome. *PLoS Pathog* 2010;6(7):e1000985
- Joung JK, Voytas DF, Cathomen T. Reply to: Genome editing with modularly assembled zinc-finger nucleases. *Nat Methods* 2010;7(2):91-92
- Kustikova O, Brugman M, Baum C. The genomic risk of somatic gene therapy. *Semin Cancer Biol* 2010;20(4):269-278
- Ng YY, Baert MR, Pike-Overzet K, Rodijk M, Brugman MH, Schambach A, Baum C, Hendriks RW, van Dongen JJ, Staal FJ. Correction of B-cell development in Btk-deficient mice using lentiviral vectors with codon-optimized human BTK. *Leukemia* 2010;24(9):1617-1630
- Radecke S, Radecke F, Cathomen T, Schwarz K. Zinc-finger nuclease-induced gene repair with oligodeoxynucleotides: wanted and unwanted target locus modifications. *Mol Ther* 2010;18(4):743-753
- Rhein M, Schwarzer A, Yang M, Kaever V, Brugman M, Meyer J, Ganser A, Baum C, Li Z. Leukemias induced by altered TRK-signaling are sensitive to mTOR inhibitors in preclinical models. *Ann Hematol* 2011;90(3):283-292
- Rother M, Krohn S, Kania G, Vanhoutte D, Eisenreich A, Wang X, Westermann D, Savvatis K, Dannemann N, Skurk C, Hilfiker-Kleiner D, Cathomen T, Fechner H, Rauch U, Schultheiss HP, Heymans S, Eriksson U, Scheibenbogen C, Poller W. Matricellular Signaling Molecule Ccn1 Attenuates Experimental Autoimmune Myocarditis by Acting as a Novel Immune Cell Migration Modulator. *Circulation* 2010;122(25):2688-2698
- Söllü C, Pars K, Cornu TI, Thibodeau-Beganny S, Maeder ML, Joung JK, Heilbronn R, Cathomen T. Autonomous zinc-finger nuclease pairs for targeted chromosomal deletion. *Nucleic Acids Res* 2010;38(22):8269-8276
- Stocking C, Grez M, Fehse B, von Laer D, Itoh K, Prassolov V, Nowock J, Kühlcke K, Just U, Schröder T, Klump H, Schiedlmeier B, Grassman E, Meyer J, Li Z, Schambach A, Modlich U, Kustikova O, Galla M, Bode J, Zander A, Baum C. Cell and virus genetics at the roots of gene therapy, retrovirology, and hematopoietic stem cell biology: Wolfgram Ostertag (1937-2010). *Hum Gene Ther* 2010;21(11):1501-1503
- Suerth JD, Maetzig T, Galla M, Baum C, Schambach A. Self-inactivating alpharetroviral vectors with a split-packaging design. *J Virol* 2010;84(13):6626-6635
- Tomala M, Lavrentieva A, Moretti P, Rinas U, Kasper C, Stahl F, Schambach A, Warlich E, Martin U, Cantz T, Scheper T. Preparation of bioactive soluble human leukemia inhibitory factor from recombinant *Escherichia coli* using thioredoxin as fusion partner. *Protein Expr Purif* 2010;73(1):51-57
- Turan S, Kuehle J, Schambach A, Baum C, Bode J. Multiplexing RMCE: versatile extensions of the Flp-recombinase-mediated cassette-exchange technology. *J Mol Biol* 2010;402(1):52-69
- Voelkel C, Galla M, Maetzig T, Warlich E, Kuehle J, Zychlinski D, Bode J, Cantz T, Schambach A, Baum C. Protein transduction from retroviral Gag precursors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(17):7805-7810
- Williams DA, Thrasher AJ, Baum C. Transatlantic consortium spotlights need for changes in gene therapy trials. *Mol Ther* 2010;18(11):1892
- Wurm M, Schambach A, Lindemann D, Hanenberg H, Ständer L, Forssmann WG, Blasczyk R, Horn PA. The influence of semen-derived enhancer of virus infection on the efficiency of retroviral gene transfer. *J Gene Med* 2010;12(2):137-146
- Zaehres H, Kögler G, Arauzo-Bravo MJ, Bleidissel M, Santourlidis S, Weinhold S, Greber B, Kim JB, Buchheiser A, Liedtke S, Eilken HM, Graffmann N, Zhao X, Meyer J, Reinhardt P, Burr B, Waclawczyk S, Ortmeier C, Uhrberg M, Schöler HR, Cantz T, Wernet P. Induction of pluripotency in human cord blood unrestricted somatic stem cells. *Exp Hematol* 2010;38(9):809-18, 818.e1-2

Übersichtsarbeiten

Schambach A, Cantz T, Baum C, Cathomen T. Generation and genetic modification of induced pluripotent stem cells. *Expert Opin Biol Ther* 2010;10(7):1089-1103

Buchbeiträge, Monografien

Büning H, Baum C. Genterapie - Gegenwärtiger Stand und Entwicklungshorizont. In: Niederlag W. [Hrsg.]: Personalisierte Medizin: sind wir auf dem Weg zu einer individualisierten Gesundheitsversorgung. Dresden: General Hospital, 2010. S.134-143 (Health academy)

Abstracts

2010 wurden 72 Abstracts publiziert.

Promotionen

Brugman, Martijn: Insertional oncogenesis after retroviral gene transfer in hematopoietic stem cells (PhD, Erasmus Universität Rotterdam).

Heinz, Niels (Dr. rer. nat.): Development of retroviral and transposon-based tet-regulated All-in-One vectors with reduced background expression and improved dynamic range.

Master

Robert Ramm: (M.Sc. Biomedizin): Evaluation of modified CD28 receptors of ex vivo T cell activation.

Verena Thies: (M.Sc. Biomedizin): Development of lentiviral-based reporter vectors for in vitro hematopoiesis.

Stipendien

Anne-Kathrin Dreyer: Stipendium des Exzellenzclusters REBIRTH im PhD-Programm Regenerative Science (01.10.2009 - 31.03.2011).

Jamal Al-Zubi: Stipendium des Exzellenzclusters REBIRTH im PhD-Programm Regenerative Sciences (01.10.2010 - 31.12.2011).

Kafaitullah Khan: Stipendiat des DAAD (01.02.2008 - 31.03.2011).

Johannes Kühle: Stipendium des Exzellenzclusters REBIRTH im PhD-Programm Regenerative Sciences.

Juliane Schott: Stipendium des Exzellenzclusters REBIRTH im MD PhD-Programm Molecular Medicine.

Birgitta Ehrnström: Stipendium des Exzellenzclusters REBIRTH im PhD-Programm Regenerative Sciences.

Reinhard Hämmerle: Stipendium des Exzellenzclusters REBIRTH im PhD-Programm Regenerative Sciences.

Teng Cheong Ha: Stipendium des Exzellenzclusters REBIRTH im PhD-Programm Regenerative Sciences.

Wissenschaftspreise

Dr. Anna Osiak(Dr.): Posterpreis DG-GT.

Schambach, Axel (Dr. med. PhD): Excellence in Research Award and Travel Award 2010, ASGCT.

Schambach, Axel (Dr. med. PhD): Travel Award 2010, ESGCT.

Schambach, Axel (Dr. med. PhD); Baum, Christopher (Prof. Dr. med.): Certificate of Excellence, REBIRTH Excellence Cluster 2010.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.): Editorial Board von Molecular Therapy and Human Gene Therapy Gutachter für Molecular Therapy, Gene Therapy, Journal of Molecular Medicine, Nature Methods, Nature Protocols, Nucleic Acids Research und Trends in Biotechnology Gutachter bei Forschungsanträgen für Institut National du Cancer (Frankreich) und French Ministry of Research Gutachter bei Abstracts für Deutsche Gesellschaft für Gentherapie und Europäische Gesellschaft für Gen- und Zelltherapie.

Meyer, Johann (Dr. rer. nat.): Co-Betreuer im PhD Programm Regenerative Sciences.

Zhixiong Li (PD Dr. med.): im Editorial Board von Annals of Hematology als Reviewer bei den Fachjournalen Annals Hematol, Eu J Pharmacology, International Journal of Biological Sciences, Med Oncology, Mol Cancer Therapeutics. Co-Betreuer im PhD Programm Molecular Medicine.

Bode, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat.habil): Mitglied in den Advisory Boards von Regulon Inc. (seit 1997), Genomatix München (seit 1999), ProBioGen Berlin (seit 2001) und CellCA (seit 2008). Reviewer für Förderungen der DFG und des BARD (Israel Binational Agricultural Research and Development Fund) Projekte. Gutachter für Gene Ther., Journal of Biotechnol., J. Mol. Biol., J. Mol. Microbiol. Biotech., Mol. Cell. Biol., Nucleic Acids Res., PLoS Biology, Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vorlesung und Tutorial im Rahmen des PhD-Program 'Regenerative Sciences' (REBIRTH/HBRS). Masterarbeiten und Promotionen an der MHH und extern (TU Braunschweig, Universität Lausanne).

Modlich, Ute (Dr. med. vet. PhD): Gutachter für Haematologica.

Schiedlmeier, Bernhard (Dr. rer. nat.): Gutachter für Forschungsanträge des IFB-Tx(MHH) Mitglied des Management Committee der COST Action BM0805 („HOX & TALE Proteins in Development and Disease“).

Schambach, Axel (Dr. med. PhD) : Gutachter bei J Biotechnology, Biotechniques, Blood, BMC Biotechnology, Exp Hematol, Gene, Gene Ther, Hum Gene Ther, J Gene Med, J Gen Virol; Virology, Cellular Therapy and Transplantation, Haematologica, Applied Microbiology and Biotechnology, Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine, Molecular Therapy, Expert Opinion for Biological therapy Gutachter in der Auswahlkommission der Studienstiftung des deutschen Volkes Mitwirkung in Auswahlkommissionen der PhD Programme und Prüfungskommissionen. Studentenunterricht im Biomedizin-, Humanmedizin- und PhD Curriculum. Co-Betreuer in den PhD Programmen bei der HBRS.

Baum, Christopher (Prof. Dr. med.): Editorial Board von Leukemia, Molecular Therapy, Gene Therapy, Human Gene Therapy Gutachter für Blood, BMS Oligonucleotides, EMBO Molecular Medicine, Gene, Gene Therapy, Human Gene Therapy, Journal of Clinical Investigation, Leukemia, Molecular Biotechnology, Molecular Therapy, Nucleic Acids Research, Nature Cell Biology, Nature, Stem Cells Gutachter für Cancer Reseach UK, Cyprus Gene Therapy Program, Deutsche Krebshilfe, DFG, Ethikkommission Berlin, EU, Inca France, Hadwen Trust, Israel Science Foundation, Kay Kendall Foundation, Leibniz-Gemeinschaft, NIH, Sander-Stiftung Gutachter für Masterarbeiten und Promotionen an der MHH und extern, auch international (Rotterdam, Lissabon) Vorstandsmitglied der Deutschen, Europäischen und Amerikanischen Genterapiegesellschaften Mitglied des Beirats des Helmholtz Zentrums für Infektionsforschung, Braunschweig Leiter des PhD Programms Regenerative Sciences der HBRS Forschungsdekan der MHH.

Patente

Baum, Christopher (Prof. Dr. med.), Schambach, Axel (Dr. med. PhD), Sürth, Julia: Europäische Patentanmeldung, ASLV-Vektorsystem.

Klinik für Kardiologie und Angiologie

■ **Kommissarische Leitung: Prof. Dr. Bernhard Schieffer** (bis 30.09.2010)

■ **Direktor: Prof. Dr. Johann Bauersachs** (ab 01.10.2010)

Tel.: 0511-532-3841 • E-Mail: ratic.angelina@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/kardiologie.html

Forschungsprofil

Die Forschungsschwerpunkte der Klinik liegen in fünf Bereichen, jeweils mit enger Verknüpfung von Grundlagenforschung und klinischer Forschung:

1. Mechanismen der kardialen und vaskulären Reparatur und Regeneration

Diese Thematik wird u.a. im Rahmen einer klinischen Forschergruppe (KFO 136), eines internationalen Netzwerks der Fondation Leducq sowie des Exzellenzclusters REBIRTH verfolgt. Wir untersuchen die Funktion und Interaktion gewebs-residenter und rekrutierter Zellpopulationen, einschließlich adulter Stamm- und Progenitorzellen, bei Entzündungs-, Heilungs- und Regenerationsprozessen im kardiovaskulären System. Wir beschäftigen uns u.a. mit den Mechanismen der Angio- und Arteriogenese in ischämischen Geweben. Wir führen derzeit eine Multicenterstudie zur Knochenmark-zelltherapie bei Patienten mit Herzinfarkt durch (BOOST2, DFG gefördert).

2. Pathophysiologische Mechanismen der chronischen Herzmuskelschwäche

In transgenen Mausmodellen analysieren wir Signaltransduktionswege, die die Anpassungsprozesse des Herzens an physiologische (z.B. Schwangerschaft) und pathologische Belastungen (z.B. Herzinfarkt, Aortenstenose, kardiotoxische Chemotherapie) steuern. Unlängst konnten wir einen neuen Therapieansatz für Patienten mit schwangerschaftsbedingter Herzmuskelschwäche entwickeln. Diese neue Therapie untersuchen wir jetzt im Rahmen einer Multicenterstudie (BMBF gefördert).

3. Entzündungsprozesse in der arteriosklerotischen Gefäßwand

Die Arteriosklerose ist eine entzündliche Erkrankung der Blutgefäße, die zu oft tödlichen Folgeerkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall führt. Wir untersuchen Mechanismen der angeborenen und erworbenen Immunantwort, die ursächlich an dem Entzündungsprozess der Gefäßwand beteiligt sind. Eine wichtige Rolle spielt hierbei u.a. oxidativer Stress, der zur Endotheldysfunktion und Plättchenaktivierung bei Arteriosklerose beiträgt. Unser Ziel ist es neue Therapiekonzepte zu entwickeln. In einem BMBF-geförderten Projekt untersuchen wir derzeit die Möglichkeit durch pharmakologische Inhibition des Entzündungsmediators IL-6 das Fortschreiten der Arteriosklerose zu verhindern.

4. Identifizierung neuer Biomarker bei Herzinfarkt und Herzmuskelschwäche

Wir arbeiten an der Identifizierung und klinischen Entwicklung innovativer kardiovaskulärer Biomarker. Ein aktuelles Beispiel ist GDF-15 welches wir in Microarray-Analysen als stress-induziertes Zytokin identifizieren konnten. Nach Entwicklung eines Immunoassays haben wir GDF-15 bei inzwischen >25.000 Patienten gemessen und konnten GDF-15 als unabhängigen prognostischen Marker bei Gesunden und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen etablieren. Mit Roche Diagnostics haben wir einen Lizenzvertrag abgeschlossen und entwickeln den GDF-15 Test zur Marktreife. Weitere Biomarkerkandidaten befinden sich in früheren Entwicklungsphasen.

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. Ein 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

CIB1 - ein neuer Regulator pathologischer Herzhypertrophie

Eine chronische Herzmuskelschwäche (Herzinsuffizienz) entwickelt sich z.B. in Folge eines Herzinfarkts, eines langjährig bestehenden hohen Blutdrucks oder nach Aortenstenose. Patienten mit Herzinsuffizienz haben eine eingeschränkte körperliche Belastbarkeit und eine schlechte Prognose. Bei Herzinsuffizienz beobachtet man eine Hypertrophie, also Gewichtszunahme, des Herzmuskels. Im Gegensatz zur physiologischen Hypertrophie des Sportlerherzens ist die Hypertrophie bei Herzinsuffizienz mit einer reduzierten Kontraktionskraft, interstitieller Fibrose, einer verringerten Kapillardichte und mit vermehrtem Zelltod vergesellschaftet. Man spricht von pathologischer, maladaptiver Hypertrophie.

Die Hemmung der pathologischen Herzhypertrophie könnte also ein therapeutisches Ziel bei Herzinsuffizienz sein. Es wird angenommen, dass es in der Herzmuskelzelle (dem Kardiomyozyten) bei der Entwicklung der Hypertrophie zur Aktivierung adaptativer, aber auch maladaptiver Signalwege kommt, wobei im fortgeschrittenen Krankheitsstadium maladaptive Signalwege überwiegen. Bei einer möglichen anti-hypertrophen Herzinsuffizienztherapie ist also zu berücksichtigen, dass selektiv maladaptive Signalwege gehemmt werden; adaptive Signalwege, die im Sportlerherz aktiviert werden, sollten möglichst nicht gehemmt werden.

CIB1: was war bekannt?

Bei unserer Suche nach spezifischen Regulatoren pathologischer Herzhypertrophie fanden wir in einem Mikroarrayscreen das 22 kDa große Protein CIB1 (calcium and integrin-binding protein-1). CIB1 kann durch zwei so genannte EF-Hand Domänen Calcium binden und sich durch eine spezifische Sequenz am N-Terminus an die Zellmembran anheften, was insbesondere nach Calciumbindung erfolgt. CIB1 interagiert an der Zellmembran mit verschiedenen Signalmolekülen. Es wird in verschiedenen Organen exprimiert, wobei sich eine besonders hohe Expression im Herzen findet. Über die Funktion von CIB1 im Myokard war allerdings bislang nichts bekannt.

CIB1: reguliert die Entstehung pathologischer, nicht aber physiologischer Hypertrophie

Wir konnten nun nachweisen, dass CIB1 im Herzmuskel von Mäusen selektiv bei pathologischer, nicht aber bei physiologischer Hypertrophie vermehrt exprimiert und an der Zellmembran gebunden wird. Zur Untersuchung der funktionellen Bedeutung von CIB1 induzierten wir eine Aortenstenose in CIB1-defizienten (knock-out, ko) und Wildtyp Mäusen. Die Hypertrophieentwicklung nach Aortenstenose war in CIB1 ko Mäusen deutlich reduziert. Außerdem waren diese Mäuse vor der Entwicklung einer myokardialen Fibrose und Herzinsuffizienz nach Aortenstenose geschützt. Im Gegensatz hierzu war die Entwicklung einer physiologischen Hypertrophie nach Schwimmtraining in CIB1 ko Mäusen nicht verändert. Passend hierzu zeigten Mäuse mit genetisch induzierter CIB1-Überexpression im Herzmuskel eine verstärkte pathologische Hypertrophie.

CIB1 fördert maladaptive Calcineurin-Signaltransduktion an der Zellmembran

Wir postulierten, dass CIB1 spezifisch einen maladaptiven Signaltransduktionsweg beeinflusst. Tatsächlich konnten wir in einem yeast-two-hybrid screen CIB1 als Bindungspartner von Calcineurin B identifizieren. Calcineurin dephosphoryliert nach Aktivierung durch Calcium den Transkriptionsfaktor NFAT, welcher daraufhin in den Zellkern transloziert und kardiale Hypertrophie induziert. Wir konnten nun nachweisen, dass CIB1 Calcineurin an der Herzmuskelzellmembran in einer Mikrodomäne zusammen mit dem L-Typ Calciumkanal verankert. In CIB1 ko Mäusen kann Calcineurin demzufolge nicht an der Membran lokalisiert werden (Abbildung). Die Verankerung von Calcineurin an der Zellmembran ermöglicht dessen effektive Aktivierung durch das einströmende Calcium. In der Tat fand sich in Herzmuskelzellen bzw. im Mäuseherz mit fehlender CIB1 Expression eine deutlich reduzierte Stress-getriggerte Calcineurin-Aktivierung.

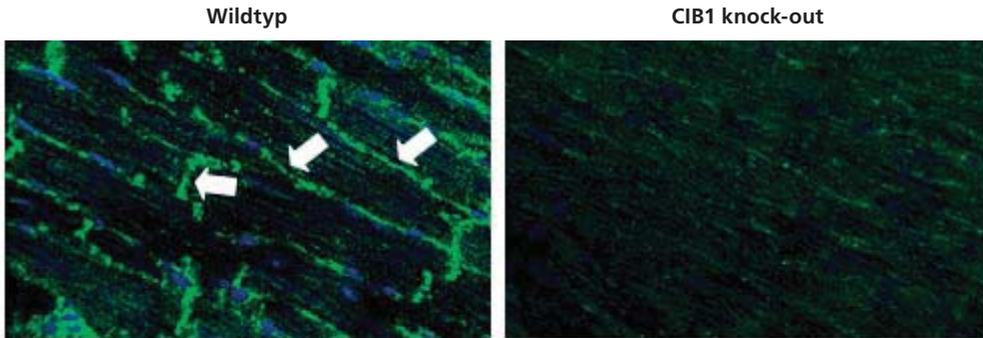


Abb.1: Calcineurin (grün, Pfeile) findet sich in Wildtyp-Mäusen an der kardiomyozytären Zellmembran, nicht aber in CIB1 knock-out Mäusen. Die Zellkerne sind blau angefärbt.

Durch eine therapeutische Hemmung von CIB1 im Herzen mit pathologischer Hypertrophie könnten selektiv die maladaptiven Anteile der stressinduzierten Calcineurin-Aktivierung an der Herzmuskelzellmembran ausgeschaltet und somit das Fortschreiten der Herzinsuffizienz verhindert werden. Eine komplette Ausschaltung von Calcineurin könnte jedoch schädlich sein wie man aus Calcineurin ko Mäusen weiß. Calcineurin ist schließlich auch an vielen überlebenswichtigen zellulären Prozessen beteiligt. Eine selektive Hemmung des kleinen Calcineurin-Pools an der Zellmembran scheint hingegen ein vielversprechendes therapeutisches Ziel zu sein. Wir arbeiten derzeit an der Entwicklung einer Gentherapie mit Hilfe derer wir CIB1 ausschalten können. Diese werden wir zunächst in Mäusen und am Großtiermodell testen, bevor ggf. an eine Anwendung am Menschen gedacht werden kann.

Weitere Auskünfte und Sonderdrucke erhalten Sie vom Projektleiter, Dr. Jörg Heineke (heineke.joerg@mh-hannover.de). Heineke et al. CIB1 is a regulator of pathological cardiac hypertrophy. Nat Med. 2010 Aug;16(8):872-9.

■ Projektleitung: Heineke, Jörg (Dr. med.); Förderung: Cluster of Excellence Rebirth

Weitere Forschungsprojekte

Funktionelle Rolle der MAP-Kinase aktivierten Proteinkinase-2 (MK2) beim vaskulären Remodelling und der endothelialen Regeneration nach Gefäßverletzung

■ Projektleitung: Bavendiek, Udo (PD. Dr. med.); Förderung: ADUMED-Stiftung

Funktionelle Rolle von Caveolin-1/Caveolae, TRAF-6 und dem p38-MAPK/MK2-Signalweg für IL-1 β -induzierte proangiogenetische Signalwege in Endothelzellen

■ Projektleitung: Bavendiek, Udo (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Untersuchungen zur vasoprotektiven und vasoregenerativen Wirkung von Digitoxin in vivo

■ Projektleitung: Bavendiek, Udo (PD Dr. med.); Förderung: Deutsche Stiftung für Herzforschung F/05/10

Rolle der MK2 in der Pathogenese der endothelialen Dysfunktion und Kardiomyopathie bei Typ 2 Diabetes mellitus

■ Projektleitung: Bavendiek, Udo (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Ist die Cystatin-C-Clearance geeigneter zur Abschätzung erhöhter Creatininwerte unter Dronedaroneinnahme als die Creatinin-Clearance?

■ Projektleitung: Duncker, David (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

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 und Vergleich der Wirksamkeit verschiedener Drug-eluting Stents in klinischer Routine. PROTECT-Studie

■ Projektleitung: Fischer, Dieter (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Einsatz von Drug-eluting Stents bei Frauen. SPIRIT-Women-Studie

■ Projektleitung: 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

Effekt von Bivalirudin bei prähospitaler Gabe im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes (Euomax)

■ Projektleitung: Fischer, Dieter (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Langzeitbeobachtung von Behandlung mit Gerinnungshemmern nach akutem Koronarsyndrom (EPICOR)

■ Projektleitung: Fischer, Dieter (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie zum Einsatz von Darapladib bei akutem Koronarsyndrom (Solid-TIMI-52)

■ Projektleitung: Fischer, Dieter (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Phase-II-Studie zur Wirksamkeitsbeobachtung eines Ryanodinrezeptor-Stabilisators bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (SERVIER-Protokoll-003-004)

■ Projektleitung: Fischer, Dieter (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Langzeitbeobachtung im Hinblick auf die Nierenfunktion bei Patienten mit KHK (CAD-REF)

■ Projektleitung: Fischer, Dieter (Dr. med.); Förderung: BMBF

Prozedurzeiten bei der Ablation von typischem Vorhofflattern bei Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie

■ Projektleitung: Gardiwal, Ajmal (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

IL-6 in entzündlichen Indikationen: Hemmung des IL-6 Transsignalings als eine neue anti-inflammatorische Strategie zur Behandlung von Atherosklerose und Diabetes

■ Projektleitung: Grote, Karsten (PD 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 (PD 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.); 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

Die Rolle von miRNAs in der Pathophysiologie der kardialen Kachexie

■ Projektleitung: Haghikia Arash (Dr. med.); Förderung: HiLF MHH

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

Bedeutung der atypischen Proteinkinasen C für postnatales Wachstum und Hypertrophie des Herzens

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: DFG

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

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

Vergleich von Prozedurzeiten bei der Ablation von paroxysmalem Vorhofflimmern: Neue Techniken mit alternativen Energien versus konventioneller Mappingsystem- basierter Radiofrequenzablation

■ Projektleitung: Klein, Gunnar (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Implantation von linksatrialen Okkludersystemen zum Verschluss des linken Vorhofohres: wie sicher ist eine duale Plättchenaggregationshemmung initial nach Implantation bei Patienten mit relativen oder absoluten Kontraindikationen für Vitamin-K-Antagonisten?

■ Projektleitung: Klein, Gunnar (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Cell-based therapy in patients with chronic heart failure using preconditioning strategies and new cell types

■ Projektleitung: Limbourg, Anne (Dr. med.); Förderung: IFB Tx, Projekt 54

Monocyte subsets in stable ischemic congestive heart failure

■ Projektleitung: Limbourg, Anne (Dr. med.); Förderung: IFB Tx, Projekt 54

Monocyte subsets in patients with cardiac allograft vasculopathie

■ Projektleitung: Limbourg, Anne (Dr. med.); Förderung: IFB Tx, Projekt 54

Koordination von hämodynamischen Signalen und Arteriogenese durch MK2

■ Projektleitung: Limbourg, Florian (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Bavendiek, Udo (PD Dr. med.); Förderung: Cluster of Excellence Rebirth

Regulation von Regeneration und Inflammation durch Makrophagen

■ Projektleitung: Limbourg, Florian (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Adams, Ralph H. (Prof. Dr.), Abteilung Gewebepathologie und Morphogenese, Max-Planck-Institute für molekulare Biomedizin, Münster; Förderung: DFG, Cluster of Excellence Rebirth, Junior Research Group Regenerative Agents

Die Rolle von Notch im Gefäßsystems für die kardiale Homöostase

■ Projektleitung: Limbourg, Florian (PD Dr. med.); Förderung: DFG, KFO 136

Identification of novel postnatal stem cell populations using genetic reporter technology

■ Projektleitung: Limbourg, Florian (PD Dr. med.); Förderung: Cluster of Excellence Rebirth, Junior Research Group Regenerative Agents

Inzidenz und klinische Relevanz langsamer Kammertachykardien bei Herzinsuffizienzpatienten mit primärprophylaktischer ICD-Implantation

■ Projektleitung: Lüsebrink, Ulrich (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

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

Effektivität und Sicherheit von Kryoballoonablation versus bipolarer phasenverschobener Radiorequenzenergie bei Ablation von paroxysmalem Vorhofflimmern

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Inzidenz und klinische Relevanz von adäquaten und nicht-adäquaten ICD-Therapien bei Patienten mit linksventrikulären Unterstützungssystemen und primär - bzw. sekundärprophylaktischer ICD-Implantation

■ 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

ACCESS-EUROPA Anwendungsbeobachtung interventionelle Mitralklappenrekonstruktion (MitraClip-System)

■ Projektleitung: Schaefer, Arnd (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

gp130-abhängige Akute Phase Reaktion: Innovative Therapieansätze zur Prävention atherosklerotischer Gefäßerkrankungen

■ Projektleitung: Schieffer, Bernhard (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, SFB 566/3, Teilprojekt B9

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 MHH

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

Integration of the Hemeoxygenase-1 System into Specifically Designed Biomaterials for Therapeutic Applications in Ischemic Cardiovascular Disease

■ Projektleitung: Tongers, Jörn (Dr. med.) und Douglas W. Losordo (Prof. Dr.), Feinberg Cardiovascular Research Institute; Kooperationspartner: Lonnie Shea (Prof.), Institute for BioNanotechnology in Medicine, Northwestern University, Chicago

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 (Roche Diagnostics)

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., t), Klinik für Kardiologie und Angiologie; Förderung: DFG, Dr 148/13-1

Effects of CXCR4+ Cell Mobilization in a Mouse Model of Myocardial Infarction

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel (Polyphor AG)

Biomarkers for Enhanced Risk Assessment in Acute Coronary Syndrome: a Prospective Registry

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel (Roche Diagnostics)

Originalpublikationen

Anand IS, Kempf T, Rector TS, Tapken H, Allhoff T, Jantzen F, Kuskowski M, Cohn JN, Drexler H, Wollert KC. Serial Measurement of Growth-Differentiation Factor-15 in Heart Failure. Relation to Disease Severity and Prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation* 2010;122(14):1387-1395

Beygui F, Silvain J, Pena A, Bellemain-Appaix A, Collet JP, Drexler H, Bhatt D, Vicaut E, Montalescot G. Usefulness of biomarker strategy to improve GRACE score's prediction performance in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome and low event rates. *Am J Cardiol* 2010;106(5):650-658

Bhatnagar N, Hong HS, Krishnaswamy JK, Haghikia A, Behrens GM, Schmidt RE, Jacobs R. Cytokine activated NK cells inhibit PMN apoptosis and preserve their functional capacity. *Blood* 2010;116(8):1308-1316

Bockmeyer CL, Forstmeier V, Modde F, Lovric S, Claus RA, Schiffer M, Agustian PA, Grothusen C, Grote K, Birschmann I, Theophile K, Kreipe HH, Bröcker V, Becker JU. ADAMTS13-marker of contractile phenotype of arterial smooth muscle cells lost in benign nephrosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;DOI: 10.1093/ndt/gfq604

Boengler K, Hilfiker-Kleiner D, Heusch G, Schulz R. Inhibition of permeability transition pore opening by mitochondrial STAT3

and its role in myocardial ischemia/reperfusion. *Basic Res Cardiol* 2010;105(6):771-785

Dangers M, Kiyon J, Grote K, Schieffer B, Haller H, Dumler I. Mechanical Stress Modulates SOCS-1 Expression in Human Vascular Smooth Muscle Cells. *J Vasc Res* 2010;47(5):432-440

Duncker D, Gardiwal A, Oswald H, Luesebrock U, Klein G. Letter to the Editor. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;DOI: 10.1111/j.1540-8159.2009.02676.x

Eggers KM, Kempf T, Lagerqvist B, Lindahl B, Olofsson S, Jantzen F, Peter T, Allhoff T, Siegbahn A, Venge P, Wollert KC, Wallentin L. Growth-differentiation factor-15 for long-term risk prediction in patients stabilized after an episode of non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome. *Circ Cardiovasc Genet* 2010;3(1):88-96

Eggers KM, Kempf T, Venge P, Wallentin L, Wollert KC, Lindahl B. Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected nonnecrosis biomarkers. *Am Heart J* 2010;160(1):88-94

Fischer D, Häntjes J, Klein G, Schieffer B, Drexler H, Meyer GP, Schäfer A. Transcatheter Closure of Patent Foramen Ovale (PFO)

- in Patients with Paradoxical Embolism: Procedural and Follow-Up Results after Implantation of the Amplatzer(R)-Occluder Device. *J Interv Cardiol* 2011;24(1):85-91
- Froese N, Kattih B, Breitbart A, Grund A, Geffers R, Molkentin JD, Kispert A, Wollert KC, Drexler H, Heineke J. GATA6 promotes angiogenic function and survival in endothelial cells by suppression of autocrine transforming growth factor beta/activin receptor-like kinase 5 signaling. *J Biol Chem* 2011;286(7):5680-5690
- Gardiwal A, Roentgen P, Luesebrink U, Koenig T, Klein G, Oswald H. Left ventricular assist improves autonomic imbalance in patients with persistent myocardial dysfunction. *Int J Artif Organs* 2010;33(12):851-855
- Giannotti G, Doerries C, Mocharla PS, Mueller MF, Bahlmann FH, Horvath T, Jiang H, Sorrentino SA, Steenken N, Manes C, Marzilli M, Rudolph KL, Luscher TF, Drexler H, Landmesser U. Impaired endothelial repair capacity of early endothelial progenitor cells in prehypertension: relation to endothelial dysfunction. *Hypertension* 2010;55(6):1389-1397
- Grote K, Schuett H, Salguero G, Grothusen C, Jagielska J, Drexler H, Muhlradt PF, Schieffer B. Toll-like receptor 2/6 stimulation promotes angiogenesis via GM-CSF as a potential strategy for immune defense and tissue regeneration. *Blood* 2010;115(12):2543-2552
- Haghikia A, Missol-Kolka E, Tsikas D, Venturini L, Brundiers S, Castoldi M, Muckenthaler MU, Eder M, Stapel B, Thum T, Haghikia A, Petrasch-Parwez E, Drexler H, Hilfiker-Kleiner D, Scherr M. Signal transducer and activator of transcription 3-mediated regulation of miR-199a-5p links cardiomyocyte and endothelial cell function in the heart: a key role for ubiquitin-conjugating enzymes. *Eur Heart J* 2010;DOI: 10.1093/eurheartj/ehq369
- Harjola VP, Follath F, Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Hochadel M, Komajda M, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12(3):239-248
- Heineke J, Auger-Messier M, Correll RN, Xu J, Benard MJ, Yuan W, Drexler H, Parise LV, Molkentin JD. CIB1 is a regulator of pathological cardiac hypertrophy. *Nat Med* 2010;16(8):872-879
- Heineke J, Auger-Messier M, Xu J, Sargent M, York A, Welle S, Molkentin JD. Genetic Deletion of Myostatin From the Heart Prevents Skeletal Muscle Atrophy in Heart Failure. *Circulation* 2010;121(3):419-425
- Hess C, Wiegmann B, Maurer AN, Fischer P, Möller L, Martin U, Hilfiker A, Haverich A, Fischer S. Reduced Thrombocyte Adhesion to Endothelialized Poly 4-Methyl-1-Pentene Gas Exchange Membranes-A First Step Toward Bioartificial Lung Development. *Tissue Eng Part A* 2010;16(10):3043-3053
- Hilfiker-Kleiner D, Shukla P, Klein G, Schaefer A, Stapel B, Hoch M, Müller W, Scherr M, Theilmeier G, Ernst M, Hilfiker A, Drexler H. Continuous glycoprotein-130-mediated signal transducer and activator of transcription-3 activation promotes inflammation, left ventricular rupture, and adverse outcome in subacute myocardial infarction. *Circulation* 2010;122(2):145-155
- Jujo K, Hamada H, Iwakura A, Thorne T, Sekiguchi H, Clarke T, Ito A, Misener S, Tanaka T, Klyachko E, Kobayashi K, Tongers J, Roncalli J, Tsurumi Y, Hagiwara N, Losordo DW. CXCR4 blockade augments bone marrow progenitor cell recruitment to the neovasculature and reduces mortality after myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(24):11008-11013
- Knigina L, Kuhn C, Kutschka I, Oswald H, Klein G, Haverich A, Pichlmaier M. Treatment of patients with recurrent or persistent infection of cardiac implantable electronic devices. *Europace* 2010;12(9):1275-1281
- Krautwald S, Ziegler E, Röler L, Linkermann A, Keyser KA, Steen P, Wollert KC, Korf-Klingebiel M, Kunzendorf U. Effective blockage of both the extrinsic and intrinsic pathways of apoptosis in mice by TAT-crmA. *J Biol Chem* 2010;285(26):19997-20005
- Kuntner C, Bankstahl JP, Bankstahl M, Stanek J, Wanek T, Stundner G, Karch R, Brauner R, Meier M, Ding XQ, Müller M, Löscher 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)-[¹¹C]verapamil PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(5):942-953
- Laurisch S, Jaedtke M, Demir R, Sorrentino SA, Kielstein JT, Rennekampff HO, Vogt PM, Meyer GP, Fuchs M, Klein G, Drexler H, Schieffer B, Napp LC. Allopurinolinduziertes Hypersensitivitäts-syndrom mit Todesfolge. *Med Klin (Munich)* 2010;105(4):262-266
- Leifheit-Nestler M, Conrad G, Heida NM, Limbourg A, Limbourg FP, Seidler T, Schroeter MR, Hasenfuss G, Konstantinides S, Schafer K. Overexpression of integrin beta 5 enhances the paracrine properties of circulating angiogenic cells via Src kinase-mediated activation of STAT3. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30(7):1398-1406
- Luchtefeld M, Grothusen C, Galalick A, Jagavelu K, Schuett H, Tietge UJ, Pabst O, Grote K, Drexler H, Förster R, Schieffer B. Chemokine receptor 7 knockout attenuates atherosclerotic plaque development. *Circulation* 2010;122(16):1621-1628
- Meyer GP, Labidi S, Podewski E, Sliwa K, Drexler H, Hilfiker-Kleiner D. Bromocriptine treatment associated with recovery from peripartum cardiomyopathy in siblings: two case reports. *J Med Case Reports* 2010;4:80
- Oswald H, Klein G, Koenig T, Luesebrink U, Duncker D, Gardiwal A. Cryoballoon pulmonary vein isolation temporarily modulates the intrinsic cardiac autonomic nervous system. *J Interv Card Electrophysiol* 2010;29(1):57-62
- Oswald H, Schultz-Wildelau C, Gardiwal A, Lüsebrink U, König T, Meyer A, Duncker D, Pichlmaier MA, Klein G, Strüber M. Implantable defibrillator therapy for ventricular tachyarrhythmia in left ventricular assist device patients. *Eur J Heart Fail* 2010;12(6):593-599
- Pischke S, Tutarel O, Greten TF, Heim A, Wedemeyer J, Herzog P, Saddekni N, Barg-Hock H, Strassburg C, Manns MP, Rifai K, Gebel M. CMV-Enterokolitis bei einer erwachsenen lebertransplantierten

- Patientin als Ursache rezidivierender Invaginationen? *Z Gastroenterol* 2010;48(6):688-692
- Renault MA, Roncalli J, Tongers J, Thorne T, Klyachko E, Misener S, Volpert OV, Mehta S, Burg A, Luedemann C, Qin G, Kishore R, Losordo DW. Sonic hedgehog induces angiogenesis via Rho kinase-dependent signaling in endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol* 2010;49(3):490-498
- Rother M, Krohn S, Kania G, Vanhoutte D, Eisenreich A, Wang X, Westermann D, Savvatis K, Dannemann N, Skurk C, Hilfiker-Kleiner D, Cathomen T, Fechner H, Rauch U, Schultheiss HP, Heymans S, Eriksson U, Scheibbogen C, Poller W. Matricellular Signaling Molecule CCN1 Attenuates Experimental Autoimmune Myocarditis by Acting as a Novel Immune Cell Migration Modulator. *Circulation* 2010;122(25):2688-2698
- Ruhparwar A, Kallenbach K, Klein G, Bara C, Ghodsizad A, Sigg DC, Karck M, Haverich A, Niehaus M. Adenylate-Cyclase VI transforms ventricular cardiomyocytes into biological pacemaker cells. *Tissue Eng Part A* 2010;16(6):1867-1872
- Schaefer A. Chronische Herzinsuffizienz. *Hausarzt* 2010;29(4):33-37
- Schaefer A, Rathmann A, Klein G, Drexler H, Tallone EM. Diagnostic accuracy of handheld echocardiography for evaluation of aortic stenosis. *Echocardiography* 2010;27(5):481-486
- Schaefer A, Tallone EM, Westhoff-Bleck M, Klein G, Drexler H, Röntgen P. Relation of diastolic and systolic function, exercise capacity and brain natriuretic peptide in adults after mustard procedure for transposition of the great arteries. *Cardiology* 2010;117(2):112-117
- Schmitt R, Westhoff-Bleck M, Haller H, Wagner AD. Paradoxical renal embolism in a patient with congenital cardiac malformation. *QJM* 2010;DOI: 10.1093/qjmed/hcq200
- Schnabel RB, Schulz A, Messow CM, Lubos E, Wild PS, Zeller T, Sinning CR, Rupprecht HJ, Bickel C, Peetz D, Cambien F, Kempf T, Wollert KC, Benjamin EJ, Lackner KJ, Münzel TF, Tiret L, Vasan RS, Blankenberg S. Multiple marker approach to risk stratification in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2010;31(24):3024-3031
- Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, Libhaber E, Smedema JP, Becker A, McMurray J, Yamac H, Labidi S, Struhman I, Hilfiker-Kleiner D. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation* 2010;121(13):1465-1473
- Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Mebazaa A, Pieske B, Buchmann E, Regitz-Zagrosek V, Schaufelberger M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Watkins H, Shah AJ, Seferovic PM, Elkayam U, Pankuweit S, Papp Z, Mouquet F, McMurray JJ. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010;12(8):767-778
- Staff AC, Bock AJ, Becker C, Kemp T, Wollert KC, Davidson B. Growth differentiation factor-15 as a prognostic biomarker in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010;118(3):237-243
- Stange MA, Tutarel O, Pischke S, Schneider A, Strassburg CP, Becker T, Barg-Hock H, Bastürk M, Wursthorn K, Cornberg M, Ott M, Greten TF, Manns MP, Wedemeyer H. Fulminant hepatic failure due to chemotherapy-induced hepatitis B reactivation: role of rituximab. *Z Gastroenterol* 2010;48(2):258-263
- Sticherling C, Zabel M, Spencker S, Meyerfeldt U, Eckardt L, Behrens S, Niehaus M. Comparison of a Novel Single Lead Atrial Sensing (A+)-ICD System with a Dual Chamber ICD System in Patients without Antibradycardia Pacing Indications: Results of a Randomized Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4(1):56-63
- Thum T, Schmitter K, Fleissner F, Wiebking V, Dietrich B, Widder JD, Jazbutyte V, Hahner S, Ertl G, Bauersachs J. Impairment of endothelial progenitor cell function and vascularization capacity by aldosterone in mice and humans. *Eur Heart J* 2010;DOI: 10.1093/eurheartj/ehq254
- Thum T, Wiebking V, Ertl G, Bauersachs J. Organic nitrates differentially modulate circulating endothelial progenitor cells and endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease. *Antioxid Redox Signal* 2010;DOI: 10.1089/ars.2010.3503
- Tutarel O, Denecke A, Bode-Böger SM, Martens-Lobenhoffer J, Schieffer B, Westhoff-Bleck M, Kielstein JT. Symmetrical Dimethylarginine Outperforms CKD-EPI and MDRD-Derived eGFR for the Assessment of Renal Function in Patients with Adult Congenital Heart Disease. *Kidney Blood Press Res* 2010;34(1):41-45
- Tutarel O, Meyer GP, Bertram H, Wessel A, Schieffer B, Westhoff-Bleck M. Safety and efficiency of chronic ACE inhibition in symptomatic heart failure patients with a systemic right ventricle. *Int J Cardiol* 2010;DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.08.068
- Tutarel O, Meyer GP, Lotz J, Westhoff-Bleck M. Serial evaluation of the thoracic aorta in patients with a bicuspid aortic valve: A magnetic resonance angiography study. *Vasa* 2010;39(2):140-144
- Webber MJ, Tongers J, Renault MA, Roncalli JG, Losordo DW, Stupp SI. Development of bioactive peptide amphiphiles for therapeutic cell delivery. *Acta Biomater* 2010;6(1):3-11
- Westhoff-Bleck M, Girke S, Breymann T, Lotz J, Pertschy S, Tutarel O, Roentgen P, Bertram H, Wessel A, Schieffer B, Meyer GP. Pulmonary valve replacement in chronic pulmonary regurgitation in adults with congenital heart disease: Impact of preoperative QRS-duration and NT-proBNP levels on postoperative right ventricular function. *Int J Cardiol* 2010;DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.05.064
- Zannad F, McMurray JJ, Drexler H, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pitt B. Rationale and design of the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Eur J Heart Fail* 2010;12(6):617-622
- Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B, EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364(1):11-21

Übersichtsarbeiten

Bauersachs J. Regulation of Myocardial Fibrosis by MicroRNAs. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010;56(5):454-459

Haghikia A, Stapel B, Hoch M, Hilfiker-Kleiner D. STAT3 and cardiac remodeling. *Heart Fail Rev* 2011;16(1):35-47

Roncalli J, Tongers J, Losordo DW. Update on gene therapy for myocardial ischaemia and left ventricular systolic dysfunction or heart failure. *Arch Cardiovasc Dis* 2010;103(8-9):469-476

Schäfer A, Bertram H. Kathetergestützte Therapie von Herzklappenfehlern. *Internist (Berl)* 2010;51(12):1480-1491

Tongers J, Roncalli JG, Losordo DW. Role of endothelial progenitor cells during ischemia-induced vasculogenesis and collateral formation. *Microvasc Res* 2010;79(3):200-206

Volpe M, McKelvie R, Drexler H. Hypertension as an underlying factor in heart failure with preserved ejection fraction. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010;12(4):277-283

Wollert KC, Drexler H. Cell therapy for the treatment of coronary heart disease: a critical appraisal. *Nat Rev Cardiol* 2010;7(4):204-215

Yamac H, Bultmann I, Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D. Prolactin: a new therapeutic target in peripartum cardiomyopathy. *Heart* 2010;96(17):1352-1357

Buchbeiträge, Monografien

Divchev D, Schieffer B. Management des kardiogenen Schocks bei linkskardialen Klappennitiven. In: Eckart J, Forst H, Briegel J. [Hrsg.]: *Intensivmedizin: Kompendium und Repetitorium zur interdisziplinären Weiter- und Fortbildung*. 41. Erg.-Lfg. Landsberg/Lech: Ecomed, 2010.

Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Hilfiker A. Peripartum Cardiomyopathy: Role of STAT-3 and Reactive Oxygen Species. In: Sauer H, Shah AM, Laurindo FRM. [Hrsg.]: *Studies on Cardiovascular Disorders*. Totowa, NJ: Springer Science+Business Media, LLC, 2010. S.317-337 (Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice)

Wollert KW, Drexler H. Special problems in chronic heart failure. Stem cell therapy post myocardial infarction. In: Crawford Michael H. [Hrsg.]: *Cardiology*. 3. ed. Philadelphia, PA: Mosby, 2010. S.1058-1059

Wollert KW, Drexler H. Special problems in chronic heart failure. Mechanisms of exercise intolerance and exercise training. In: Crawford Michael H. [Hrsg.]: *Cardiology*. 3. ed. Philadelphia, PA: Mosby, 2010. S.1043-1044

Abstracts

2010 wurden 38 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Bavendiek, Udo (PD Dr. med.): Proinflammatorische Signalwege als therapeutischer Ansatzpunkt in der Atherogenese.

Grote, Karsten (PD Dr. rer. nat.): Untersuchungen zur Bedeutung von vaskulärer mechanischer Dehnung.

Kempf, Tibor (PD Dr. med.): GDF-15: Ein neuer Biomarker für Herz-Kreislaufkrankungen.

Limbourg, Florian (PD Dr. med.): Mechanismen der Gefäßprotektion und Gefäßregeneration bei ischämischen Gefäßerkrankungen.

Promotionen

Schütt, Harald (Dr. med., PhD): Inflammation in Vascular Biology and Diseases (im MD/PhD Programm "Molecular Medicine").

Wissenschaftspreise

Hoch, Melanie (Dipl.-Biol.): ISHR Travel Award for the ISHR World Congress in Kyoto.

Yamac, Hatice: ISHR Travel Award for the ISHR World Congress in Kyoto.

Haghikia, Arash (Dr. med.): The Helmut Drexler Young Investigator Award for Basic Science (Runner Up), European Society of Cardiology Heart Failure Congress.

Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.): The Olsen-Gourley Lecture Award Cardiomyopathy Association.

Limbourg, Florian P. (PD Dr. med.): 1st Poster Prize, Kloster Seeon Angiogenesis meeting.

Napp, Christian (Dr. med.): Young Investigator Award, Annual Meeting of the German Society for Microcirculation and Vascular Biology, Berlin, Germany; Poster Award, 1st place, Section "Angiology", Annual Meeting of the German Society of Internal Medicine, Wiesbaden, Germany.

Tongers, Jörn (Dr. med.): American Heart Association International Mentoring Travel Award.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.): Editorial Member bei Cardiovascular Research, Basic Research in Cardiology and European Journal of Clinical Investigation; Vice Chair der Working Group on Myocardial Function der European Society of Cardiology; Nucleus-Mitglied der AG Chronische Herzinsuffizienz der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung; Fachgutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft, FWF-Wissenschaftsfonds, Grimmke-Stiftung, Deutsche Herzstiftung, Circulation, Circulation Research, Proceedings of the National Academy of Science USA, Hypertension, Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Journal of the American College of Cardiology, Cardiovascular Research, European Journal of Heart Failure, Journal of Molecular and Cellular Cardiology, British Journal of Pharmacology, European Journal of Clinical Investigation, Thrombosis Haemostasis, Endocrinology, American Journal of Physiology, Atherosclerosis, Diabetes, Drugs, Basic Research in Cardiology und andere.

Bavendiek, Udo (PD Dr. med.): Fachgutachter für European Heart Journal.

Fischer, Dieter (Dr. med.): Fachgutachter für European Heart Journal, Journal of Interventional Cardiology.

Grote, Karsten (PD 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, European Journal of Heart Failure, Circulation, The Netherlands Organisation for Health Research and Development.

Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.): Editorial Board Member bei Basic Research of Cardiology und bei Frontiers Review; Fachgutachter für Journal of Clinical Investigation, Cardiovascular Research, Basic Research in Cardiology, Circulation; Chair der European Society of Cardiology Working Group on Myocardial Function; Mitglied des ESC Programme Committee; Mitglied des Heart Failure Association (HFA) Committee on Translational Research, Board member der HFA Study Group on PPCC, Board Member der International Society for Heart Research.

Kempf, Tibor (PD Dr. med.): Fachgutachter für International Journal of Cardiology.

Klein, Gunnar (Prof. Dr. med.): Fachgutachter: Europace, Heart Rhythm Journal, Cardiovascular Research.

Limbourg, Anne (Dr. med.): Fachgutachter: FWF- Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, Österreich, Netherlands Organisation for Scientific Research (NWO), Netherlands.

Limbourg, Florian P. (PD Dr. med.): Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Mikrozirkulation und Vasculäre Biologie; Mitglied der Working Group Coronary Pathophysiology and Microcirculation, European Society of Cardiology; Mitglied der Working Group Cellular Biology of the Heart, European Society of Cardiology; Mitglied der Working Group Vascular Biology, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung; Mitglied der Working Group Stem Cells, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung; Mitglied der American Heart Association, Council on Basic Research. Fachgutachter für Circulation, Circulation Research, Journal of Molecular and Cellular Cardiology; Fachgutachter für Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz-, und Kreislaufforschung (DGK); Fachgutachter Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI).

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.

Tongers, Jörn (Dr. med.): Fachgutachter für Basic Research in Cardiology, Circulation Research, Translational Research. Editorial Board: Atherosclerosis and Thrombosis Journal. Adjunct Assistant Professor, Feinberg Cardiovascular Research Institute, Northwestern University, Chicago.

Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.): Leitung der DFG Klinischen Forschergruppe 136. Mitglied im Steering Committee von REBIRTH.; Editorial Board Member bei European Heart Journal und 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, Nature Biotechnology, 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 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 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 im SFB 738 sowie im neu hinzugekommenen SFB 900. Einen zweiten Schwerpunkt im Bereich „Innate Immunity“ stellt die Untersuchung der Fc gamma-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. An neuen Forschungsgebieten sind die Bearbeitung der Pathogenese und Genotypisierung von Patienten und Familien mit ankylosierender Spondylitis und die Erforschung von Risikogenen für rheumatoide Arthritis hinzugekommen. Die Klinik warb im Jahr 2010 die Klinische Forschergruppe KFO 250 „Zelluläre und genetische Mechanismen von Autoimmunerkrankungen“ ein, die unter der Leitung von Prof. Behrens steht. 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. Darüber hinaus sind wir die einzige Institution, die in Deutschland wissenschaftlich fundierte Daten zur Kosten-Nutzen-Analyse im Bereich der HIV-Infektion vorgelegt hat.

Im Jahr 2008 hat die Klinik die Forschergruppe „Experimentelle und klinische Peptidchemie“ unter der Leitung von Prof. Forssmann integriert. Diese bearbeitet Projekte zur Charakterisierung neuer therapeutischer Wirkstoffkandidaten auf der Basis von Proteinen und Peptiden mit den Indikationsgebieten Infektionserkrankungen und Entzündung. Unter anderem wurde in dieser Gruppe VIR576 entdeckt, welches in diesem Jahr in unserer Klinik in einer erfolgreichen Phase I/II-Studie geprüft wurde.

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

Immunpathogenese der HIV-1 Infektion: Die Rolle von Seneszenz und terminaler Differenzierung in der natürlichen und adaptiven Immunantwort

Die Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV) ist weltweit mit einer erheblichen Mortalität und Morbidität vergesellschaftet. HIV verursacht regelhaft eine substantielle Funktionsstörung des Immunsystems, welche zum einen die Folge einer Depletion von CD4+ T-Helferzellen ist, aber zum anderen wesentlich durch eine Überaktivierung des Immunsystems bedingt ist. Bei Letzterem kommt es einerseits zu einem vermehrten Verbrauch von Immunzellen und zum anderen zu einer vorzeitigen ‚Vergreisung‘ oder ‚Seneszenz‘ des Immunsystems. Die daraus resultierende Immundefizienz schlägt sich klinisch sowohl in einer erhöhten Infektanfälligkeit, aber auch in einem erhöhtem Karzinom- und Lymphomrisiko bei den mit HIV infizierten Patienten nieder.

Aus diesem Grunde ist die genaue Charakterisierung der HIV-assoziierten Immunaktivierung inklusive ihrer Ursachen und Folgen essentiell für ein besseres Verständnis der Immunpathogenese der HIV-Infektion. In 2009 konnten wir zum Beispiel demonstrieren, dass das HIVvpr-Protein immunmodulatorische Kapazitäten besitzt, welche die Interaktion von dendritischen Zellen und NK Zellen inhibieren.

Das Hauptziel des hier vorgestellten Projektes ist eine bessere Beschreibung der Veränderungen in der angeborenen und adaptiven Immunantwort durch die Immunaktivierung und die Überalterung des Immunsystems bei der chronischen HIV-Infektion.

Einen wesentlichen Schlüssel zum Verständnis der HIV-spezifischen Immunabwehr und der HIV-assoziierten Immunpathogenese stellen HIV-infizierte Patienten dar, welche in der Lage sind, die Virusreplikation über mehrere Jahre ohne antiretrovirale Therapie zu kontrollieren, teilweise bis unterhalb der Nachweisgrenze in herkömmlichen Viruslastassays (sogenannte Elite-Controllers). Durch genetische Untersuchungen dieser Elite-Controller, bei denen sich auch unsere Klinik im Rahmen dieses Projektes beteiligte, konnten genetische Variationen identifiziert werden, welche mit der immunologischen Kontrolle der HIV-Infektion assoziiert sind. Diese genetischen Variationen liegen vor allem in innerhalb der sogenannten HLA-Klasse I Moleküle, welche eine Schlüsselfunktion in der Regulation der natürlichen und adaptiven Immunantwort einnehmen. In einer weiteren Kooperationsarbeit mit der Gruppe von Julian Schulze zur Wiesch aus Hamburg konnten wir zeigen, dass sich in der Gruppe der Elite-Controller eine normale Anzahl von regulatorischen T-Zellen findet, während die Zahl der regulatorischen T-Zellen bei Patienten mit progressiver HIV-Infektion deutlich vermindert ist und dass dieses mit deutlichen Zeichen einer Immunaktivierung einhergeht.

Virus-spezifische CD8+ T-Zellen sind ein wichtiger Effektorarm der Immunabwehr gegen chronisch virale Infektionen und wir konnten in Vorarbeiten am Beispiel der chronischen HCV-Infektion demonstrieren, dass eine strukturelle Diversität des T-Zellrezeptorrepertoires einen wesentlichen Faktor für eine erfolgreiche Immunantwort darstellt. In weiterführenden Arbeiten am Modell der HIV-Infektion konnten wir zeigen, dass die HIV-spezifische CD8+ T Zellantwort sich durch eine strukturelle Flexibilität innerhalb dieses diversen T-Zellrezeptorrepertoires auszeichnet. So kommt es im Verlauf der HIV-Infektion innerhalb einer antigen-spezifischen Immunantwort häufig zu deutlichen Expansionen von einzelnen T-Zellklonen, aber auch zu einer deutlichen Reduktion oder zum kompletten Verlust von T-Zellklonen. In dieser Arbeit konnten wir ebenfalls zeigen, dass sich T-Zellklone mit unterschiedlicher Kinetik auch häufig in ihrer Funktionalität (z. B. der antigenspezifischen Interferon-gamma-Produktion) deutlich unterscheiden können.

Diese Vorerkenntnisse warfen die Frage auf, welche Rolle die klonale Komposition für die Differenzierung der HIV-spezifischen T-Zellantwort spielt und welche Rolle die ‚Überalterung‘ des Immunsystems für diesen Prozess spielt. Ein Marker für die terminale Differenzierung von antigen-spezifischen CD8+ T Zellen ist der Verlust der Expression der Isoform der zellgebunden Tyrosinphosphatase CD45RO welche von der CD45RA-Isoform abgelöst wird und so die Differenzierung von CD45RO+ Effektor-Memory (TemRO) Zellen in die sogenannten CD45RA+ Effektor-Memory T Zellen (TemRA) markiert. Ein weiterer Marker, welcher auf späten Entwicklungsformen von T-Zellen und NK-Zellen

vorhanden ist, ist der Seneszenz-Marker CD57. CD57 positive T-Zellen sind insbesondere durch eine fehlende Proliferationsfähigkeit gekennzeichnet und dieser Marker ist vor allem in Immunmodellen überrepräsentiert, welche sich durch eine verstärkte Immunaktivierung und eine Überalterung des Immunsystems auszeichnen.

In diesem Projekt untersuchten wir deshalb das Verteilungsmuster dieser verschiedenen Differenzierungsmarker auf HIV-spezifischen T-Zellklonen innerhalb einer Antigen-spezifischen Immunantwort. Wir konnten belegen, dass innerhalb einer gegen HIV-gerichteten Antigen-spezifischen CD8+ T Zellantwort nur einzelne T-Zellklone sich in TemRA-Zellen differenzieren, was darauf hinweist, dass es sich hier um einen Differenzierungsschritt handelt, der im wesentlichen über eine T-Zellrezeptor-spezifische Triggerung erfolgt.

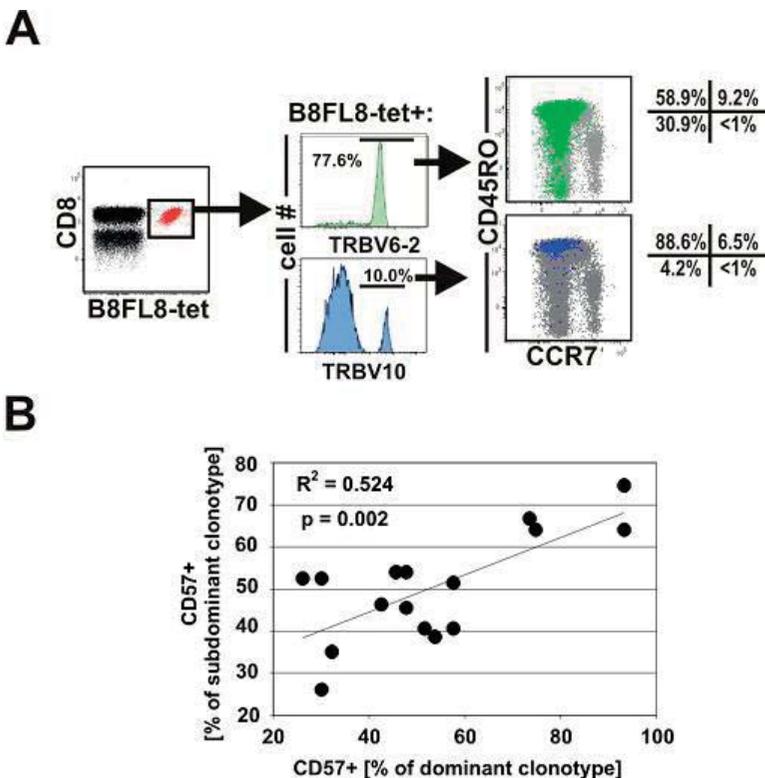


Abb.1: Klonale Expansion terminal differenzierter HIV-spezifischer CD8+ T-Zellen und T-Zellrezeptor-unabhängige Expression des Seneszenz-Markers CD57. A: Repräsentative durchflusszytometrische Darstellung der TemRA-Differenzierung eines HIV-spezifischen TRBV6-1+ T-Zellklons. B: Hohe Korrelation der CD57-Expression auf dominanten und subdominanten T-Zellklonen innerhalb HIV-antigenspezifischer Immunantworten (Meyer-Olson et al., Blood 2010).

Im Gegensatz dazu fand sich eine ähnlich hohe Expression des Seneszenz-Markers CD57 innerhalb der verschiedenen T-Zellklone innerhalb einer antigenspezifischen T-Zellantwort, was darauf hindeutet dass die Regulation dieses Rezeptors in vivo bei HIV-spezifischen Immunantworten weitestgehend unabhängig von der Feinspezifität des T-Zellrezeptors ist. Hierbei war die Expression von CD57 nicht nur zwischen den verschiedenen T-Zellklonen innerhalb einer HIV-spezifischen Immunantwort gleich, sondern es fand sich auch eine ähnliche CD57 Expression auf T-Zellklonen mit unterschiedlicher Effektor-Memory-Differenzierung innerhalb einer antigenspezifischen Immunantwort. Dieses deutet

darauf hin, dass eine T-Zellrezeptor-unabhängige Reifung der T-Zellantwort in vivo mit der Expression des CD57-Markers assoziiert ist und dass der Eintritt in die Seneszenz innerhalb einer HIV-spezifischen Immunantwort unabhängig von der TemRA/TemRO-Differenzierung erfolgt. Unsere Untersuchungen legen nahe, dass sowohl T-Zellrezeptor-abhängige als auch T-Zellrezeptor-unabhängige Differenzierungen das pathogen-spezifische Effektor-Memory-Repertoire in vivo formen. Da gerade die Expression von CD57 mit einer Immunaktivierung assoziiert ist, lassen unsere Ergebnisse vermuten, dass die Effekte der Immunaktivierung auf HIV-spezifischen CD8+ T-Zelleffektorzellen nicht ausschließlich über die Antigen-spezifische-T Zelleffektoraktivierung vermittelt werden, sondern vor allem über T-Zellrezeptor-unabhängige Mechanismen, wie z. B. das Zytokinmilieu.

Aufgrund dieser Daten stellte sich die Frage inwieweit die Expression von CD57 als Zeichen einer vermehrten Immunseneszenz bei der Differenzierung von NK Zellen in der Pathogenese der HIV-Infektion eine wesentliche Rolle spielt. NK-Zellen stellen eine wesentliche zelluläre Komponente des sog. ‚angeborenen‘ oder ‚natürlichen‘ Immunsystems dar. Sie sind wichtige Effektoren zur Bekämpfung viraler Infektionen oder Tumoren und übernehmen aber darüber hinaus eine wichtige Funktion bei der Regulation von Immunantworten.

NK-Zellen können aufgrund der Expression von verschiedenen Oberflächenmarkern in unterschiedliche Subgruppen untergliedert werden. Die größte dieser Gruppen bei immungesunden Individuen sind die sogenannten CD56dimCD16+ NK Zellen, welche vor allem eine ausgeprägte zytotoxische Aktivität besitzen. Bei der HIV-Infektion ist die Funktionalität von NK Zellen deutlich eingeschränkt. Weiterhin lässt sich bei der HIV-Infektion ein Verlust CD56dimCD16+ NK Zellen verzeichnen, während eine andere NK-Zellpopulation, welche keine Expression von CD56 aufweist (sog. CD56negCD16+ NK Zellen), deutlich expandiert.

Wir konnten im Rahmen dieses Projektes zeigen, dass die CD56negCD16+ Subpopulation in HIV-Patienten heterogener ist, als bei gesunden Kontrollpersonen und im wesentlichen aus zwei phänotypisch und funktionell unterschiedlichen Gruppen besteht, welche durch die Expression der Oberflächenmarker CCR7 und CD122 voneinander unterschieden werden können. Die Expansion der CD56-CD16+ NK Zellen bei der HIV-Infektion wird vor allem durch eine Expansion der CD122+CCR7- NK Population verursacht. Ein wesentliches Merkmal der Expansion dieser Zellpopulation ist die Expression des Seneszenz-Markers CD57.

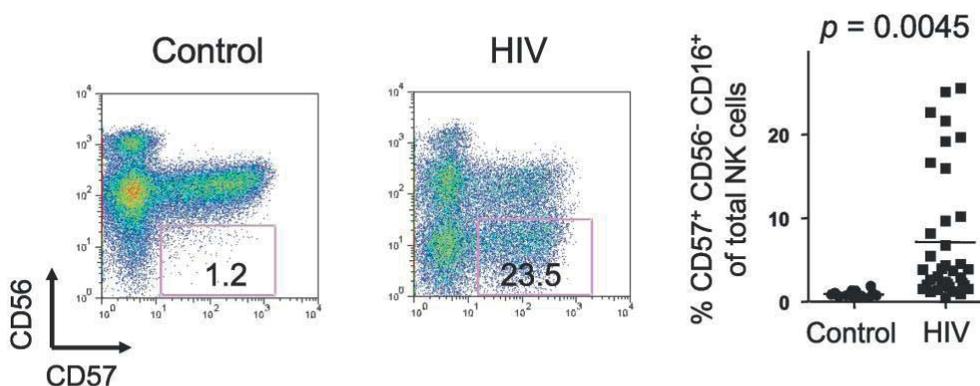


Abb.2: Phänotypische und funktionelle Charakterisierung von CD56negCD16+ NK Zellen in der chronischen HIV-1 Infektion. Repräsentative durchflusszytometrische und zusammenfassende Darstellung der CD57-Expression auf CD56negCD16+ NK Zellen bei HIV-1 Infizierten (Hong et al., AIDS 2010).

Bei diesen CD56-CD16+CD57+ NK Zellen findet sich eine geringere zytotoxische Aktivität als im Vergleich zur CD57-negativen Population, welche auf eine eingeschränkte Immunfunktion hindeutet.

Bei der Untersuchung der CD56dim NK Zellen konnten wir zeigen, dass es bei der HIV-Infektion vor allem zu einer deutlichen Depletion von CD56dim NK Zellen mit niedriger oder fehlender Expression des Markers CD57 (CD57dim-CD56dim und CD57-CD56dim NK Zellen) kommt. Darüber hinaus zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen dem Verlust von CD57dimCD56dim NK Zellen und der Expansion von CD56negCD16+ NK Zellen. Weiterhin untersuchten wir ebenfalls die Zytotoxizität der unterschiedlichen NK Zellsubpopulationen und fanden, analog zu den o. g. Daten, dass CD57- Zellen eine höhere Zytotoxizität im Vergleich zu CD57dim und CD57bright Zellen in HIV-infizierten Patienten zeigten .

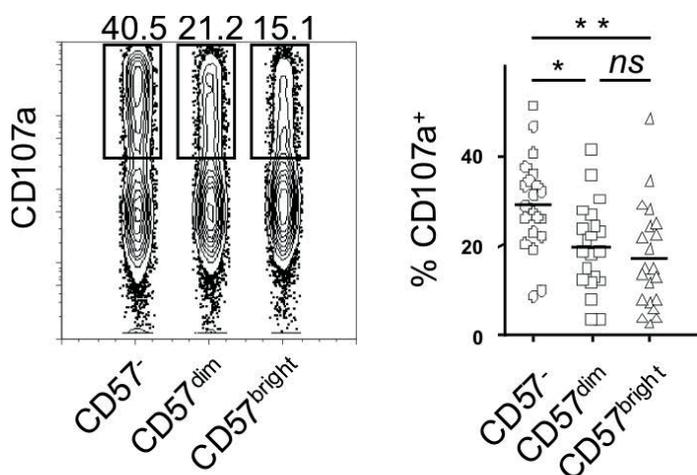


Abb.3: Funktionelle Charakterisierung der CD57neg, CD57dim und der CD57bright-Populationen auf CD56dimCD16+ NK Zellen. Repräsentative durchflusszytometrische und zusammenfassende Darstellung der reduzierten Zytotoxizität auf CD57dimCD56dim-CD16+ NK Zellen und CD57+CD56dimCD16+ NK Zellen (Hong et al. J. Virol. 2010).

Zusammenfassend zeigen diese Arbeiten, dass auch auf NK Zellen die Immunpathologie der HIV-1 Infektion Zeichen einer vermehrten Seneszenz, welche mit einem zunehmenden Funktionsverlust einhergeht, aufweist. Diese Arbeiten wurden im Jahr 2010 in den Zeitschriften Blood, Journal of Virology, AIDS und Science publiziert.

■ Projektleitung: Meyer-Olson, Dirk(PD Dr.); Förderung: BMBF / Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig

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: Occurrence and clinical relevance of alloantibody formation tp allomorphic NK cell receptors in transplant patients

■ Projektleitung: Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie; Institut für Transfusionsmedizin; Förderung: BMBF

Projekt IND 06/020: Die Rolle des angeborenen Immunsystems bei der HIV-Infektion mit spezieller Berücksichtigung von NK-Zellen und plasmacytoiden dendritischen Zellen

■ Projektleitung: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: Internationale Zusammenarbeit in Bildung und Forschung mit Indien; Förderung: BMBF

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

SFB 587: Molekulare Analyse der C5a-regulierten Genexpression funktionell unterschiedlicher Fc-Rezeptoren, FcγRIIB und FcγRIII

■ Projektleitung: Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

GRK 705-2: Funktionelle Analyse des FcγRIV Rezeptors bei Entzündung und Autoimmunität

■ Projektleitung: Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

SFB 587 und DFG Ge892/10: Phänotypische Charakterisierung von PI3-Kinase und LAT Adaptordefizienten Mausmutanten by TyplI und TyplII Hypersensitivitätsreaktionen

■ Projektleitung: Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Molekulare Analyse von Kalziumsensorischen Signalmolekülen in der Aktivierung von Fc-Rezeptoren und der Entwicklung von autoimmunen Krankheitsprozessen

■ Projektleitung: Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Die Bedeutung Gi-Protein-abhängiger Signalwege für das Migrationsverhalten myeloischer Entzündungszellen

■ Projektleitung: Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Verbundprojekt Multiple Sklerose

■ Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

KFO 250 „Genetische und zelluläre Mechanismen von Autoimmunerkrankungen“: TP „Assoziation der Deletion des ILT6 und weiterer SNPs der anderen ILTs mit Autoimmunerkrankungen und funktionelle Charakterisierung des ILT6

■ Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

RibP-Antikörper als Diagnose-Tool des SLE

■ Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Phadia GmbH)

Rheumatologisches Studienzentrum Hannover

■ Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Roche Pharma AG)

IG-SCID-TwinPro02: Hepatitis C virus-human immunodeficiency virus coinfection: immune mechanisms, viral interactions and pathogenesis

■ Projektleitung: Meyer-Olson, Dirk (PD Dr. med.); Reinhold E. Schmidt (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF/Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

Wirkmechanismen von VIR-576 und der Resistenzentwicklung

■ Projektleitung: Meyer-Olson, Dirk (PD Dr. med.); Förderung: Stiftung Zukunfts- und Innovationsfonds Niedersachsen

Sub-Study NEAT-001: Viral and immunologic dynamics and inflammation study

■ Projektleitung: Meyer-Olson, Dirk (PD Dr. med.); Förderung: NEAT (European AIDS Treatment Network) / EU

Kompetenznetz HIV/AIDS: Sustained systemic immune activation in immunological nonresponders after start of antiretroviral therapy

■ Projektleitung: Behrens, Georg M.N. (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

Tetherin and vpu: Molecular studies and clinical relevance of a new potential therapeutic target in HIV-infection

■ Projektleitung: Behrens, Georg M.N. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr. med.), Virologie; Förderung: German AIDS-Foundation

Forscherguppe „Tolerance“ im Exzellenzcluster „REBIRTH - From regenerative biology to reconstructive therapy“

■ Projektleitung: Behrens, Georg M.N. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Jaeckel, Elmar (Dr. med.), Gastro-/ Hepato-/Endokrinologie; Guzman, Carlos (Prof. Dr. med.), Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig; Blaszyk, Rainer (Prof. Dr. med.), Transfusionsmedizin; Förderung: BMBF

Graduiertenkolleg GRK 1441 „Allergic response in lung and skin“: Antigenic targeting of dendritic cell subsets for tolerance induction to inhaled antigens

■ Projektleitung: Behrens, Georg M.N. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

SFB 587 „Immune reactions of the lungs in infection and allergy“: Dendritic cells of the lung as regulators of the immunological balance in allergy and infection

■ Projektleitung: Behrens, Georg M.N. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

KFO 250 „Genetische und zelluläre Mechanismen von Autoimmunerkrankungen“: Funktion von Autophagie bei Antigenpräsentation und Autoimmunerkrankungen

■ Projektleitung: Behrens, Georg M.N. (Prof. Dr. med.); Sprecher: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

SFB 900: Direkte und indirekte Antigenpräsentation während der Invasion und Latenz von HSV1

■ Projektleitung: Behrens, Georg M.N. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Impact of low dose ritonavir on NRTI-associated anti-adipogenesis

■ Projektleitung: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Abbott)

CORSAR-multicenter-study: Cost and resource utilisation study in antiretroviral treated patients

■ Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Janssen-Cilag)

ClinSurv: Kosten der antiretroviralen Therapie in Deutschland 1996 bis 2010

■ Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: BMG / RKI

ClinSurv: Einsatz von Nukleosidanaloga-freien antiretroviralen Therapiekombinationen

■ Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: BMG / RKI

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)

Health technology assessment: Behandlung von Morbus Parkinson unter besonderer Berücksichtigung von Neupro

■ Projektleitung: Merkesdal, Sonja (Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (herescon GmbH)

Health technology assessment: Behandlung von Restless-Legs-Syndrom (RLS) unter besonderer Berücksichtigung von Neupro

■ Projektleitung: Merkesdal, Sonja (Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (herescon GmbH)

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)

Physiologische und pharmakologische Rolle von Alb-408, einem endogenen CXCR4 Peptid-Antagonisten, und abgeleiteten Peptiden bei der hämatopoietischen Stammzellmobilisation und der Leukämieherapie

■ Projektleitung: Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.), Ständker, Ludger (PD Dr.); Kooperationspartner: Böning Halvard, Zelltherapeutika GMP; DRK Blutspendedienst Frankfurt; Förderung: DFG, Wirtschaft (Pharis Biotec GmbH)

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 (Land Niedersachsen), Wirtschaft (VIRO Pharmaceuticals)

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 (Land Niedersachsen), Wirtschaft (VIRO Pharmaceuticals)

Originalpublikationen

Baerlecken NT, Schmidt RE. Essential mixed cryoglobulinemia type III with leukocytoclastic vasculitis: remission by rituximab. Clin Rheumatol 2010;DOI: 10.1007/s10067-010-1412-8

Baru AM, Hartl A, Lahl K, Krishnaswamy JK, Fehrenbach H, Yildirim AO, Garn H, Renz H, Behrens GM, Sparwasser T. Selective depletion of Foxp3(+) regulatory T cells during sensitization phase aggravates experimental allergic airway inflammation. Eur J Immunol 2010;40(8):2259-2266

Behrendt P, Buchenauer T, Horn R, Brabant G, Jacobs R, Bode F, Stephan M, Nave H. Diet-induced obesity, exogenous leptin-, and MADB106 tumor cell challenge affect tissue leukocyte distribution and serum levels of cytokines in F344 rats. Endocrine 2010;38(1):104-112

Bhatnagar N, Hong HS, Krishnaswamy JK, Haghikia A, Behrens GM, Schmidt RE, Jacobs R. Cytokine activated NK cells inhibit PMN apoptosis and preserve their functional capacity. Blood 2010;116(8):1308-1316

Cobb BL, Fei Y, Jonsson R, Bolstad AI, Brun JG, Rischmueller M, Lester SE, Witte T, Illei G, Brennan M, Bowman S, Moser KL, Harley JB, Sawalha AH. Genetic association between methyl-CpG binding protein 2 (MECP2) and primary Sjogren's syndrome. Ann Rheum Dis 2010;69(9):1731-1732

Ernst D, Bange FC, Rana A, Baerlecken N, Puls F, Schmidt RE, Stoll M. Tuberkuloseaktivierung mit Mycobacterium-bovis-Infektion der Mundschleimhaut unter Immunsuppression. Dtsch Med Wochenschr 2010;135(23):1179-1181

Ernst D, Pischke S, Greer M, Wedemeyer H, Stoll M. No increased incidence for GB-virus C infection in a cohort of HIV-positive lymphoma patients. Int J Cancer 2010;DOI: 10.1002/ijc.25617

Forssmann WG, The YH, Stoll M, Adermann K, Albrecht U, Barlos K, Busmann A, Canales-Mayordomo A, Gimenez-Gallego G, Hirsch J, Jimenez-Barbero J, Meyer-Olson D, Münch J, Perez-Castells J, Ständker L, Kirchhoff F, Schmidt RE. Short-term monotherapy in HIV-infected patients with a virus entry inhibitor against the gp41 fusion peptide. Sci Transl Med 2010;2(63):63re3

- Good DM, Zürbig P, Argiles A, Bauer HW, Behrens G, Coon JJ, Dakna M, Decramer S, Delles C, Dominiczak AF, Ehrlich JH, Eitner F, Fliser D, Frommberger M, Ganser A, Girolami MA, Golovko I, Gwinner W, Haubitz M, Herget-Rosenthal S, Jankowski J, Jahn H, Jerums G, Julian BA, Kellmann M, Kliem V, Kolch W, Krolewski AS, Luppi M, Massy Z, Melter M, Neusüss C, Novak J, Peter K, Rossing K, Rupperecht H, Schanstra JP, Schiffer E, Stolzenburg JU, Tarnow L, Theodorescu D, Thongboonkerd V, Vanholder R, Weissinger EM, Mischak H, Schmitt-Kopplin P. Naturally occurring human urinary peptides for use in diagnosis of chronic kidney disease. *Mol Cell Proteomics* 2010;9(11):2424-2437
- Gupta S, Rieder S, Richter R, Schulz-Maronde S, Manns J, Escher SE, Heitland A, Mack M, Forssmann WG, Elsner J, Forssmann U. CCR1- and CCR5-mediated inactivation of leukocytes by a nonglycosaminoglycan (non-GAG)-binding variant of n-nonanoyl-CCL14 (NNY-CCL14). *J Leukoc Biol* 2010;88(2):383-392
- Hartwig C, Mazzega M, Constabel H, Krishnaswamy JK, Gessner JE, Braun A, Tschernig T, Behrens GM. Fcγ receptor-mediated antigen uptake by lung DC contributes to allergic airway hyper-responsiveness and inflammation. *Eur J Immunol* 2010;40(5):1284-1295
- Ho NA, Schmidt RE, Behrens G. Immunogene Hypertyreose als Immunrekonstitutionssyndrom unter HIV-Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135(23):1171-1174
- Hong HS, Eberhard JM, Keudel P, Bollmann BA, Ahmad F, Ballmaier M, Bhatnagar N, Zielinska-Skowronek M, Schmidt RE, Meyer-Olson D. Phenotypically and functionally distinct subsets contribute to the expansion of CD56-/CD16+ natural killer cells in HIV infection. *AIDS* 2010;24(12):1823-1834
- Kim KA, Yolamanova M, Zirafi O, Roan NR, Staendker L, Forssmann WG, Burgener A, Dejucq-Rainsford N, Hahn BH, Shaw GM, Greene WC, Kirchhoff F, Münch J. Semen-mediated enhancement of HIV infection is donor-dependent and correlates with the levels of SEVI. *Retrovirology* 2010;7:55
- Kirchhoff T, Ruof J, Mittendorf T, Rihl M, Bernateck M, Mau W, Zeidler H, Schmidt RE, Merkesdal S. Cost of illness in rheumatoid arthritis in Germany in 1997-98 and 2002: cost drivers and cost savings. *Rheumatology (Oxford)* 2010;DOI: 10.1093/rheumatology/keq398
- Kühl A, Münch J, Sauter D, Bertram S, Glowacka I, Steffen I, Specht A, Hofmann H, Schneider H, Behrens G, Pohlmann S. Calcium-modulating cyclophilin ligand does not restrict retrovirus release. *Nat Med* 2010;16(2):155-6; author reply 157
- Löfgren SE, Yin H, Delgado-Vega AM, Sanchez E, Lewén S, Pons-Estel BA, Witte T, D'Alfonso S, Ortego-Centeno N, Martin J, Alarcón-Riquelme ME, Kozyrev SV. Promoter insertion/deletion in the IRF5 gene is highly associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in distinct populations, but exerts a modest effect on gene expression in peripheral blood mononuclear cells. *J Rheumatol* 2010;37(3):574-578
- Lorenzen JM, Krämer R, Meier M, Werfel T, Wichmann K, Hoepfer MM, Riemekasten G, Becker MO, Haller H, Witte T. Osteopontin in the development of systemic sclerosis-relation to disease activity and organ manifestation. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(10):1989-1991
- Marcus U, Rockstroh J, Schmidt RE, Expertenworkshop GWB und DAIG. HIV-Testung: Empfehlungen zur Verbesserung der aktuellen Situation. Ergebnisse eines Expertenworkshops. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135(23):1201-1202
- Märker-Hermann E, Schmidt RE. Infektionen - Ursachen, Auslöser und Komplikationen rheumatischer Erkrankungen. *Z Rheumatol* 2010;69(10):863
- Marquardt N, Wilk E, Pokoyski C, Schmidt RE, Jacobs R. Murine CXCR3+CD27bright NK cells resemble the human CD56bright NK-cell population. *Eur J Immunol* 2010;40(5):1428-1439
- Mederacke I, Witte T, Wedemeyer H, Meyer-Olson D. Successful clearance of hepatitis C virus with pegylated interferon [alpha]-2a and ribavirin in an etanercept-treated patient with psoriatic arthritis, hepatitis B virus coinfection and latent tuberculosis. *Ann Rheum Dis* 2010;DOI: 10.1136/ard.2010.139824
- Meyer-Olson D, Hoepfer K, Schmidt RE. Infektionskomplikationen unter Biologika-Therapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. *Z Rheumatol* 2010;69(10):879-888
- Meyer-Olson D, Schmidt RE, Bollmann BA. Treatment and prevention of cytomegalovirus-associated diseases in HIV-1 infection in the era of HAART. *HIV Therapy* 2010;4(4):413-436
- Meyer-Olson D, Simons BC, Conrad JA, Smith RM, Barnett L, Lorey SL, Duncan CB, Ramalingam R, Kalams SA. Clonal expansion and TCR-independent differentiation shape the HIV-specific CD8+ effector-memory T-cell repertoire in vivo. *Blood* 2010;116(3):396-405
- Mohammad-Khani S, Otremba B, Klein R, Capelle HH, Logemann F, Bange FC, Schmidt RE, Stoll M. A Fatal Case of AIDS-defining Meningoencephalitis by C. neoformans, Sensitive to Antifungal Therapy. *Eur J Med Res* 2010;15(11):504-506
- Packwood K, Drewe E, Staples E, Webster D, Witte T, Litzman J, Egner W, Sargur R, Sewell W, Lopez-Granados E, Seneviratne SL, Powell RJ, Ferry BL, Chapel HM. NOD2 polymorphisms in clinical phenotypes of common variable immunodeficiency disorders. *Clin Exp Immunol* 2010;161(3):536-541
- Palomino-Morales RJ, Diaz-Gallo LM, Witte T, Anaya JM, Martin J. Influence of STAT4 polymorphism in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2010;37(5):1016-1019
- Plant D, Flynn E, Mbarek H, Dieudé P, Cornelis F, Arlestig L, Dahlqvist SR, Goulielmos G, Boumpas DT, Sidiropoulos P, Johansen JS, Ornbjerg LM, Hetland ML, Klareskog L, Filer A, Buckley CD, Raza K, Witte T, Schmidt RE, Worthington J. Investigation of potential non-HLA rheumatoid arthritis susceptibility loci in a European cohort increases the evidence for nine markers. *Ann Rheum Dis* 2010;69(8):1548-1553
- Prajeeth CK, Jirmo AC, Krishnaswamy JK, Ebensen T, Guzman CA, Weiss S, Constabel H, Schmidt RE, Behrens GM. The synthetic TLR2 agonist BPPcysMPEG leads to efficient cross-priming

against co-administered and linked antigens. *Eur J Immunol* 2010;40(5):1272-1283

Radstake TR, Gorlova O, Rueda B, Martin JE, Alizadeh BZ, Palomino-Morales R, Coenen MJ, Vonk MC, Voskuyl AE, Schuerwegh AJ, Broen JC, van Riel PL, van Slot R, Italiaander A, Ophoff RA, Riemekasten G, Hunzelmann N, Simeon CP, Ortego-Centeno N, González-Gay MA, González-Escribano MF, Spanish Scleroderma Group, Airo P, van Laar J, Herrick A, Worthington J, Hesselstrand R, Smith V, de Keyser F, Houssiau F, Chee MM, Madhok R, Shiels P, Westhovens R, Kreuter A, Kiener H, de Baere E, Witte T, Padykov L, Klareskog L, Beretta L, Scorza R, Lie BA, Hoffmann-Vold AM, Carreira P, Varga J, Hinchcliff M, Gregersen PK, Lee AT, Ying J, Han Y, Weng SF, Amos CI, Wigley FM, Hummers L, Nelson JL, Agarwal SK, Assassi S, Gourh P, Tan FK, Koeleman BP, Arnett FC, Martin J, Mayes MD. Genome-wide association study of systemic sclerosis identifies CD247 as a new susceptibility locus. *Nat Genet* 2010;42(5):426-429

Rodríguez-Rodríguez L, Wan Taib WR, Topless R, Steer S, González-Escribano MF, Balsa A, Pascual-Salcedo D, González-Gay MA, Raya E, Fernandez-Gutierrez B, González-Alvaro I, Bottini N, Witte T, Viken MK, Coenen MJ, van Riel PL, Franke B, den Heijer M, Radstake TR, Wordsworth P, Lie BA, Merriman TR, Martin J. The PTPN22 R263Q polymorphism is a risk factor for rheumatoid arthritis in caucasian case-control samples. *Arthritis Rheum* 2010;DOI: 10.1002/art.30145

Schiffer L, Kielstein JT, Haubitz M, Lührs H, Witte T, Haller H, Kümpers P, Schiffer M. Elevation of serum CXCL13 in SLE as well as in sepsis. *Lupus* 2010;DOI: 10.1177/0961203310383301

Schmidt RE, Witte T, Dörner T. Das Sjögren-Syndrom. *Z Rheumatol* 2010;69(1):9-10

Schulze Zur Wiesch J, Thomssen A, Hartjen P, Toth I, Lehmann C, Meyer-Olson D, Colberg K, Frerk S, Babikir D, Schmiedel S, Degen O, Mauss S, Rockstroh J, Staszewski S, Khaykin P, Strasak A, Lohse AW, Fätkenheuer G, Hauber J, van Lunzen J. Comprehensive Analysis of Frequency and Phenotype of T Regulatory Cells in HIV Infection: CD39 expression of FoxP3+ T regulatory cells correlates with progressive disease. *J Virol* 2011;85(3):1287-1297

Ständker L, Zachgo V, Hillemanns P, Räsinger M, Forssmann WG, Hass R. Quantitative enzyme-linked immunosorbent assay determination of an abundant hemoglobin-derived anti-infective peptide in human placenta. *Anal Biochem* 2010;401(1):53-60

Steiner J, Jacobs R, Panteli B, Brauner M, Schiltz K, Bahn S, Herberth M, Westphal S, Gos T, Walter M, Bernstein HG, Myint AM, Bogerts B. Acute schizophrenia is accompanied by reduced T cell and increased B cell immunity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010;260(7):509-518

Stellbrink HJ, Baldus S, Behrens G, Bogner JR, Harrer T, Hoffmann C, van Lunzen J, Münch J, Racz P, Scheller C, Stoll M, Tenner-Racz K, Rockstroh J. HIV-induced immune activation: pathogenesis and clinical relevance - summary of a workshop organized by the German AIDS Society (DAIG e.v.) and the ICH Hamburg, Hamburg,

Germany, November 22, 2008. *Eur J Med Res* 2010;15(1):1-12

The International HIV Controllers Study. The Major Genetic Determinants of HIV-1 Control Affect HLA Class I Peptide Presentation. *Science* 2010;330(6010):1551-1557

Varadé J, Palomino-Morales R, Ortego-Centeno N, Diaz-Rubio M, Fernández-Gutiérrez B, González-Gay MA, Pascual-Salcedo D, Balsa A, Iglesias A, Gómez-García M, Witte T, Radstake TR, Coenen MJ, Urcelay E, Martin J. Analysis of the REL polymorphism rs13031237 in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70(4):711-712

Wandinger KP, Stangel M, Witte T, Venables P, Charles P, Jarius S, Wildemann B, Probst C, Iking-Konert C, Schneider M. Autoantibodies against aquaporin-4 in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2010;62(4):1198-1200

Wilk E, Witte T, Marquardt N, Hennig C, Hansen G, Schmidt RE, Jacobs R. CD3+CD20+ cells may be an artifact of flow cytometry: comment on the article by Wilk et al (Reply). *Arthritis Rheum* 2010;62(8):2563-2565

Witte T. Diagnostic markers of Sjogren's syndrome. *Dev Ophthalmol* 2010;45:123-128

Witte T. Pathogenese und Diagnostik des Sjögren-Syndroms. *Z Rheumatol* 2010;69(1):50-56

Wurm M, Schambach A, Lindemann D, Hanenberg H, Ständker L, Forssmann WG, Blasczyk R, Horn PA. The influence of semen-derived enhancer of virus infection on the efficiency of retroviral gene transfer. *J Gene Med* 2010;12(2):137-146

Übersichtsarbeiten

Behrens GM, Schmidt RE. Immunologie 2010. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135(25-26):1312-1314

Moyle G, Moutschen M, Martinez E, Domingo P, Guaraldi G, Raffi F, Behrens G, Reiss P. Epidemiology, assessment, and management of excess abdominal fat in persons with HIV infection. *AIDS Rev* 2010;12(1):3-14

Stankov MV, Behrens GM. Contribution of Inflammation to Fat Redistribution and Metabolic Disturbances in HIV-1 Infected Patients. *Curr Pharm Des* 2010;16(30):3361-3371

Buchbeiträge, Monografien

Wilk E, Jacobs R. NK Cells and Microarrays. In: Zimmer J. [Hrsg.]: *Natural killer cells: at the forefront of modern immunology*. Berlin; Heidelberg: Springer, 2010. S.391-404

Abstracts

2010 wurden 54 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Meyer-Olson, Dirk: Regulationsmechanismen der natürlichen und adaptiven Immunantwort.

Rihl, Markus: Genexpressionsanalysen in der Spondyloarthritis.

Promotionen

Wiege, Kristina (PhD): Selective and redundant roles of heterotrimeric G proteins Gai2 and Gai3 in the migration of innate immune effector cells.

Diplome

Le, Duc Dung: Molekulare Charakterisierung der Gai2-Spezifität für das Wanderungsverhalten von Makrophagen.

Bachelor

Ulrich, Saskia (B. Sc.): Die in vitro-Wirkung von Tocilizumab (RoActemra) auf neurophile Granulozyten.

Stipendien

Baerlecken, Niklas Thomas: MSD-Forschungsstipendium HIV/AIDS.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.): Fachgutachter der DFG; SFB-Begutachter; Gutachtergremium des BMBF, VW-Stiftung, von internationalen Wissenschaftsorganisationen (Schweizer Nationalfonds, Fonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung Österreich, G.I.F. German-Israelian Foundation, NWO, Finnland, Norwegen etc.), der EU; Sprecher des PhD-Programms „Molecular Medicine“, Dean der Hannover Biomedical Research School (HBRS); 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 (IZKF) der Universität Münster; Beiratsmitglied im Zentrum für Pharmakologie und Immunologie der Medizinischen Universität Wien; Mitglied der Nationalen Akademie der Naturforscher Leopoldina; Editorial Board: Immunobiology, Immunology Letters; Fachgutachter u.a. für Journal Immunology, European Journal of Immunology, Lancet, Immunogenetics, Blood, Infection and Immunity, Arthritis & Rheumatism, Annals of Rheumatology etc.

Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.): Reviewer für Annals of Rheumatic Diseases, Blood, BBI (Brain, Behaviour, and Immunity), European Journal of Immunology, Immunology, Immunology Letters.

Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.): Externer Fachgutachter der NWO (The Netherlands Organisation for Health Research and Development); Ad hoc-Gutachter 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.

Meyer-Olson, Dirk (PD Dr. med.): Externer Fachgutachter der The Netherlands Organisation for Health Research and Development (ZonMw) Gutachtertätigkeiten für wissenschaftliche Zeitschriften: AIDS, Annals of the Rheumatic Diseases; Human Immunology, Immunology Letters, Vaccine.

Behrens, Georg (Prof. Dr. med.): Editorial Board AIDS, Experimental

Biology and Medicine, Antiviral Therapy Vorstandsmitglied der Deutschen AIDS-Gesellschaft Gutachter für die DFG und Zeitschriften wie z.B. AIDS, HIV Medicine, J Immunol, Eur J Immunol, 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.

Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.): Steering Committee des Kompetenznetz HIV/AIDS; Wissenschaftlicher Beirat des ClinSurv Projekts am Robert Koch Institut; Editorial Board des European Journal of Medical Research; Reviewer zahlreicher wissenschaftl. Zeitschriften / Journale: AIDS, HIV-Medicine, Respiratory Medicine, PLOS One, Eur. J. Med. Res., u.a.m.

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.

Patente

Witte, Torsten (Prof. Dr. med.) / Baerlecken, Niklas (Dr. med.): Autoantikörper gegen CD74 und IKBKB als Diagnose-Tool der Spondylarthritis, Patent 10172861.6-2404.

Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen

■ Direktor: Prof. Dr. Hermann Haller

Tel.: 0511 / 532-6319 • E-Mail: altenhofen.sigrid@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/nephrologie.html

Forschungsprofil

Die Forschungsaktivitäten der Abteilung für Nephrologie umfassen die klinischen Gebiete Nierentransplantation, Mechanismen der Proteinurie, diabetische Nephropathie, Hypertonie und Vaskulitis. Besondere Schwerpunkte sind Gefäßveränderungen insbesondere die Endothelzellfunktion und die Differenzierung glatter Gefäßmuskulzellen klinischen und klinisch-experimentellen Forschung sowie Forschung auf dem Gebiet der Fibrose.

Mechanismen der chronischen Organschädigung

Die Forschungsprojekte in den jeweiligen Bereichen sind in klinische Forschung, klinisch-experimentelle Forschung und experimentelle Forschung gegliedert.

Die klinische Forschung beschäftigt sich in erster Linie mit pathophysiologischen Untersuchungen an Patienten und Probanden sowie der Durchführung interventioneller Therapiestudien. Es kommen dabei neue avancierte Methoden der klinischen Forschung wie quantitative RT-PCR, FACS-Analytik und „Proteomics“ zum Einsatz. Die Untersuchungen konzentrieren sich auf Störungen der Endothelzellfunktion bei den verschiedenen Erkrankungen. Ein weiterer Schwerpunkt der Abteilung ist die farbkodierte Duplexsonographie zur Analyse renaler Gefäßveränderungen.

Die Abteilung für Nephrologie hat zusammen mit dem Institut für Pathologie (Prof. Kreipe) erfolgreich ein Protokollbiopsieprogramm nach Nierentransplantationen eingerichtet. Dort werden in mehrmonatigen Abständen nach Transplantation regelmäßige Nierenbiopsien durchgeführt, um die Ursachen der chronischen Transplantatnephropathie zu untersuchen.

Die klinisch-experimentelle Forschung beschäftigt sich im Wesentlichen mit Tiermodellen menschlicher Erkrankungen. Es werden Untersuchungen an transgenen Ratten und Mäusen vorgenommen. Vor allem die physiologische Analyse von genveränderten Mäusen ist ein Schwerpunkt der Abteilung. Hier sind die Nierentransplantation in der Maus und die diabetische Nephropathie hervorzuheben. Ein wichtiges Forschungsprojekt sind außerdem die Mechanismen der Nierenregeneration. Diese Untersuchungen werden an Haifischen und Zebrafischen in unserem Labor in Bar Harbor, Maine, USA durchgeführt.

In den experimentellen Forschungsprojekten werden zelluläre und molekulare Untersuchungen durchgeführt. Hier sind die Schwerpunkte der Abteilung die intrazelluläre Signaltransduktion, Analysen der Zellmigration und Zell-Zell-Interaktionen des Endothels. Viele dieser Untersuchungen werden mit Hilfe der konfokalen Lasermikroskopie und GFP-Fusionsproteinen vorgenommen. Ein weiterer Schwerpunkt der zellulären Forschung der Abteilung für Nephrologie ist die Regulation und Wirkung von Proteasen. Hier wird insbesondere das Urokinase-abhängige Plasminogensystem (uPA) untersucht.

Forschungsprojekte

The podocyte as a direct target of immunosuppressive agents

Nephrotic syndrome is common in adults and is one of the most common kidney diseases in children [1]. The majority of non-genetic nephrotic syndromes are caused by membranous nephropathy or focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) in adults and minimal change disease (MCD) in children [1,2], In all these diseases the podocyte, which is con-

sidered to be terminally differentiated, is the primary target of injury [3]. Recently, a possible autoantigen of idiopathic membranous nephropathy (MN) was identified and the presence of autoantibodies was documented in 70% of patients with idiopathic MN [4]. However, the different pathophysiologies of idiopathic FSGS and MCD are still ongoing subjects of debate and not fully understood. Podocyte foot process effacement and disruption of the glomerular slit diaphragm is a common phenotype observed in almost all glomerular diseases associated with nephrotic range proteinuria. The common concepts of podocyte foot process effacement involve dedifferentiation, direct injury of the slit diaphragm or the actin cytoskeleton as well as changes in the glomerular basement membrane and podocyte interaction [5]. The resulting loss of glomerular barrier function leads to proteinuria. However, sclerosis and adhesion of the glomerular tuft to the Bowman's capsule are restricted to FSGS and absent in MCD.

Persistent proteinuria is a prognostic marker for the progression to end stage renal disease [6]. Patients presenting with long-term nephrotic-range proteinuria and without partial or complete remission progress to end stage renal disease over the course of 3-6 years [7]. Acquired podocytopathies like idiopathic FSGS and MCD are historically considered as immunological diseases [8]. Therefore, immunosuppressive agents such as steroids and calcineurin inhibitors are the commonly used treatment strategies. More than 50% of nephrotic adults and about 80% of children respond to an induction therapy with glucocorticoids within a range of a few days to several months and maintenance treatment with glucocorticoids will prevent relapses [9,10]. The response to corticosteroids is still the best prognostic factor for maintaining renal function in idiopathic nephrotic syndrome, irrespective of the histopathology. In steroid resistant nephrotic syndromes several other immunosuppressive agents were successfully used as rescue therapy.

After kidney transplantation proteinuria is highly prevalent and associated with decreased patient and allograft survival irrespectively of the underlying primary renal disease. Depending on the definition up to 45% of patients develop pathological proteinuria mostly due to recurrent glomerulonephritis, chronic allograft nephropathy, de novo transplant glomerulopathy or acute rejection [11]. Moreover, there is an ongoing debate about several immunosuppressive agents causing allograft proteinuria as it was shown for rapamycin and cyclosporine A [12,13].

Glucocorticoids

Glucocorticoids bind to the glucocorticoid receptor in the cytoplasm, form dimers, and translocate to the nucleus where they bind to glucocorticoid response elements on the DNA or interact with other transcription factors [14]. Glucocorticoid receptors have been described to be expressed in human podocytes and translocate to the nucleus upon treatment with dexamethasone [15]. Therefore, a direct effect of glucocorticoids on podocytes in the course of nephrotic syndrome seems likely. The proteome of differentiated, cultured podocytes is particularly rich in actin cytoskeletal proteins, annexins, and stress-associated proteins such as heat shock proteins and antioxidant enzymes. Ransom et al. demonstrated that dexamethasone treatment of podocytes leads to increased expression of ciliary neurotrophic factor (CNTF), an interleukin-6 (IL-6) type cytokine [16], increased expression of α B-crystallin, and the heat shock protein 27 (hsp27) [17]. Both are molecular chaperones inducing thermotolerance [18,19]. Furthermore Smoyer and colleagues observed the importance of hsp27 for the regulation of the morphological and actin cytoskeletal response of podocytes by regulating actin polymerization in a podocyte injury model, using puromycin aminonucleosid (PAN) [20]. This goes along with findings that dexamethasone enhances the stability of actin filaments against disruption by cytochalasin D, latrunculin A, or PAN by increasing the total amount of cellular polymerized actin and an increased activity of the actin-regulating GTPase RhoA. It was also previously demonstrated that these effects are specific to glucocorticoids compared to other classes of steroid hormones [21]. However, treatment with spironolacton, an aldosteron antagonist, reduced albuminuria, renal tissue renin-angiotensin activity, and increased AKT phosphorylation, thereby improving podocyte structural integrity in the transgenic Ren2 rat model with increased tissue renin-angiotensin activity [22]. Wada et al. demonstrated rescued podocyte viability in a PAN cell culture model upon treatment with dexamethasone

by blocking p53 expression, lowering the proapoptotic Bax expression and increasing the expression of the antiapoptotic Bcl-xL [23,24]. Bax belongs to the Bcl2 family and is known to mediate podocyte apoptosis induced by TGF- β [25]. Interestingly, dexamethasone failed to prevent podocyte apoptosis induced by UV light or TGF- β , which is primarily caused by caspase-3 activation [24]. Moreover, Wada and colleagues have shown that dexamethasone prevents the reduced ERK phosphorylation in PAN treated podocytes. Interestingly, when ERK was directly inhibited in this cell model dexamethasone exerted a pro-apoptotic effect which was associated with translocation of AIF [24], indicating that the ERK pathway itself has important impact in podocyte survival.

In normal glomeruli vascular endothelial growth factor (VEGF) is exclusively expressed by podocytes and is up-regulated in minimal change nephropathy [26,27]. VEGF plays an important role in vasculogenesis and angiogenesis and induces vascular leakage and vasodilation. Treatment with dexamethasone led to a down-regulated VEGF expression in an immortalized human podocyte cell line [28]. However, these changes in VEGF-expression affect different VEGF-isoforms and how this contributes to a clinical remission of disease remains controversial, since we recently could demonstrate that expression of VEGF-A and VEGF-C is important for podocyte survival [29] and VEGF-ablation therapy in patients leads to proteinuria and podocyte loss [30]. The ability of cytokine production links the podocyte to the immune system. Next to VEGF and TGF- β podocytes produce the interleukins IL-6 and IL-8 [28, 29]. Similarly they express a variety of functional CC and CXC receptors [31].

Calcineurin Inhibitors

Calcineurin is a serine/threonine phosphatase that is ubiquitously expressed in all mammalian tissues and tightly regulated by Ca²⁺/calmodulin [30]. Calcineurin dephosphorylates the nuclear factor of activated T cells (NFAT) family members, leading to nuclear translocation and activation of early genes of the T cell driven immune response, e.g., cytokines as IL-2 and IL-4. The immunosuppressive action of calcineurin inhibitors such as cyclosporin A (CsA) or tacrolimus (FK506) is due to the inhibition of the NFAT signaling in T cells by binding to the cytosolic cyclophilins or FK-binding proteins and subsequently inhibiting the phosphatase activity of calcineurin. Recent evidence supports that the podocyte itself is a target of CsA. Faul et al. analyzed the consequence of CsA treatment on the actin cytoskeleton of podocytes [31,32]. Treatment of podocytes with CsA leads to a stabilization of the actin cytoskeleton and stress fibers, while calcineurin mediates dephosphorylation of synaptopodin, an actin-organizing protein in podocytes. By blocking calcineurin the phosphorylation of synaptopodin promotes binding to the chaperone-like protein 14-3-3. Subsequently, synaptopodin is protected against cathepsin L mediated cleavage and degradation. Thereby, CsA has a stabilizing effect on the actin cytoskeleton. Moreover, calcineurin is tightly regulated by intracellular calcium levels. The podocyte cell membrane associated transient potential cation channel 6 (TRPC 6) mediates calcium influx and gain of function mutations are known to be causal for genetic forms of FSGS [33]. High levels of intracellular calcium would lead to an activation of calcineurin and thereby loss of synaptopodin and stress fibers and to an activation of the NFAT signalling pathway as a further potential mediator of FSGS [34]. Both pathways can be inhibited by treatment with CsA and FK506 [33, 35, 36]. Furthermore, CsA and steroids were reported to effectively treat early onset nephrotic syndrome due to a mutation in the gene coding for phospholipase C epsilon [37]. Phospholipase C is an important intracellular mediator of TRPC 6 activity [33] and mutations are known to interfere with glomerular development and probably with glomerular repair processes as well [37].

The anti-inflammatory and immunosuppressive action of glucocorticoids and calcineurin inhibitors may only play a minor role in modulation of podocyte biology and promotion of glomerular repair mechanisms. Instead, these drugs have direct effects on podocytes through regulation of some cytokines and several signaling pathways relevant for cytoskeletal stability, cell maturation and survival. Furthermore, the expression and distribution of key components of the slit diaphragm and the cytoskeleton are regulated. However, data on direct effects of immunosuppressive agents

on proteinuria induced by podocyte dysfunction remain controversial and more research is necessary to differentiate the multifactorial effects especially regarding time and dose of treatment and the effects according to the type of glomerular pathology.

References

1. Gipson DS, Massengill SF, Yao L et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2009; 124: 747-757
2. Haas M, Spargo BH, Coventry S. Increasing incidence of focal-segmental glomerulosclerosis among adult nephropathies: a 20-year renal biopsy study. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 740-750
3. Marshall CB, Shankland SJ. Cell cycle regulatory proteins in podocyte health and disease. *Nephron Exp Nephrol* 2007; 106: e51-59
4. Beck LH, Jr., Bonegio RG, Lambeau G et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361: 11-21
5. Kwok C, Shannon MB, Miner JH, Shaw A. Pathogenesis of nonimmunoglobulinopathies. *Annu Rev Pathol* 2006; 1: 349-374
6. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 773-783
7. Korbet SM. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2002; 62: 2301-2310
8. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 1974; 2: 556-560
9. Ponticelli C, Villa M, Banfi G et al. Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 618-625
10. Wong W. Idiopathic nephrotic syndrome in New Zealand children, demographic, clinical features, initial management and outcome after twelve-month follow-up: results of a three-year national surveillance study. *J Paediatr Child Health* 2007; 43: 337-341
11. Knoll GA. Proteinuria in kidney transplant recipients: prevalence, prognosis, and evidence-based management. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 1131-1144
12. Morozumi K, Takeda A, Uchida K, Mihatsch MJ. Cyclosporine nephrotoxicity: How does it affect renal allograft function and transplant morphology. *Transplant Proc* 2004; 26 (Suppl 2S): 251S-256S
13. Sahin GM, Sahin S, Kantarci G, Ergin H. Proteinuria after conversion to sirolimus in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2006; 38: 3473-3475
14. Muller M, Renkawitz R. The glucocorticoid receptor. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1088: 171-182
15. Yan K, Kudo A, Hirano H et al. Subcellular localization of glucocorticoid receptor protein in the human kidney glomerulus. *Kidney Int* 1999; 56: 65-73
16. Yang CW, Lim SW, Han KW et al. Upregulation of ciliary neurotrophic factor (CNTF) and CNTF receptor alpha in rat kidney with ischemia-reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 749-757
17. Ransom RF, Vega-Warner V, Smoyer WE, Klein J. Differential proteomic analysis of proteins induced by glucocorticoids in cultured murine podocytes. *Kidney Int* 2005; 67: 1275-1285
18. Miron T, Vancompernelle K, Vandekerckhove J, Wilchek M, Geiger B. A 25-kD inhibitor of actin polymerization is a low molecular mass heat shock protein. *J Cell Biol* 1991; 114: 255-261
19. Horwitz J. Alpha-crystallin can function as a molecular chaperone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 10449-10453
20. Smoyer WE, Ransom RF. Hsp27 regulates podocyte cytoskeletal changes in an in vitro model of podocyte process retraction. *Faseb J* 2002; 16: 315-326
21. Ransom RF, Lam NG, Hallett MA, Atkinson SJ, Smoyer WE. Glucocorticoids protect and enhance recovery of cultured murine podocytes via actin filament stabilization. *Kidney Int* 2005; 68: 2473-2483
22. Whaley-Connell A, Habibi J, Wei Y et al. Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates glomerular filtration barrier remodeling in the transgenic Ren2 rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296: F1013-1022

23. Wada T, Pippin JW, Marshall CB, Griffin SV, Shankland SJ. Dexamethasone prevents podocyte apoptosis induced by puromycin aminonucleoside: role of p53 and Bcl-2-related family proteins. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2615-2625
24. Wada T, Pippin JW, Nangaku M, Shankland SJ. Dexamethasone's prosurvival benefits in podocytes require extracellular signal-regulated kinase phosphorylation. *Nephron Exp Nephrol* 2008; 109: e8-19
25. Schiffer M, Bitzer M, Roberts IS et al. Apoptosis in podocytes induced by TGF-beta and Smad7. *J Clin Invest* 2001; 108: 807-816
26. Bailey E, Bottomley MJ, Westwell S et al. Vascular endothelial growth factor mRNA expression in minimal change, membranous, and diabetic nephropathy demonstrated by non-isotopic in situ hybridisation. *J Clin Pathol* 1999; 52: 735-738
27. Simon M, Grone HJ, Johren O et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in human renal ontogenesis and in adult kidney. *Am J Physiol* 1995; 268: F240-250
28. Xing CY, Saleem MA, Coward RJ, Ni L, Witherden IR, Mathieson PW. Direct effects of dexamethasone on human podocytes. *Kidney Int* 2006; 70: 1038-1045
29. Müller-Deile J, Worthmann K, Saleem M, 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: F1656-1667
30. Aramburu J, Heitman J, Crabtree GR. Calcineurin: a central controller of signalling in eukaryotes. *EMBO Rep* 2004; 5: 343-348
31. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med* 2008; 14: 931-938
32. Mundel P, Reiser J. Proteinuria: an enzymatic disease of the podocyte? *Kidney Int* 2010; 77: 571-580
33. Mukerji N, Damodaran TV, Winn MP. TRPC6 and FSGS: The latest TRP channelopathy. *Biochimica et Biophysica Acta* 2007; 1772: 859-868
34. Schlöndorff J, Del Camino D, Carrasquillo R, Lacey V, Pollak MR. TRPC6 mutations associated with focal segmental glomerulosclerosis cause constitutive activation of NFAT-dependent transcription. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009; 296: C558-569
35. Kuwahara K, Wang Y, McAnally J et al. TRPC6 fulfills a calcineurin signaling circuit during pathologic cardiac remodeling. *J Clin Invest* 2006; 116: 3114-3126
36. Sinkins WG, Goel M, Estacion M, Schilling WP. Association of immunophilins with mammalian TRPC channels. *J Biol Chem* 2004; 279: 34521-34529
37. Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R et al. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nat Genet* 2006; 38: 1397-1405

■ Projektleitung: Schiffer, Marco Prof. (Dr. med.); Förderung: IFB-Tx

Weitere Forschungsprojekte

Klinische Forschung: Wirkung von EPO auf chronische Transplantatschädigung

■ Projektleitung: Kielstein, Jan (PD Dr. med.); Förderung: BMBF/IFB-Tx

Klinisch-experimentelle Forschung: Rolle von Zelladhäsion und Inflammation bei der Reperfusion

■ Projektleitung: Güler, Faikah (Prof. Dr. med.), Rong, Song (Dr. med.)

Klinische Forschung: Protokollbiopsien in der Nierentransplantation

■ Projektleitung: Gwinner, Wilfried (Prof. Dr. med.), Schiffer, Mario (Prof. Dr. med.), Blume, Cornelia (PD Dr. med.), Einecke, Gunilla (Dr. med.), Schwarz, Anke (Prof. Dr. med.); Förderung: Roche, Novartis, DFG

Klinische Forschung: Proteinurie nach Nierentransplantation

■ Projektleitung: Schiffer, Mario (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF/IFB-Tx

Klinische Forschung: Mechanismen der Fibrosierung/Kalzifizierung

■ Projektleitung: Gwinner, Wilfried (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF/IFB-Tx

Experimentelle Forschung: Mechanismen der Signaltransduktion des uPA-Rezeptors

■ Projektleitung: Dumler, Inna (Prof. Dr. rer.nat.); Förderung: DFG, German-Israeli-Foundation (GIF)

Klinische Forschung: AT-Rezeptorblockade und Proteinurie

■ Projektleitung: Menne, Jan (PD Dr. med.), Haller, Hermann (Prof. Dr. med.); Förderung: Amgen, Novartis, Daiichi-Sankyo

Klinisch-experimentelle Forschung: PKC und Proteinurie

■ Projektleitung: Menne, Jan (PD Dr. med.), Haller, Hermann (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

Experimentelle Forschung: Mechanismen der peritonealen Fibrose

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.), Hiss, Marcus (Dr. med.); Förderung: DFG

Klinische Forschung: Neue Therapiestrategien bei therapie-resistentem Bluthochdruck

■ Projektleitung: Menne, Jan (PD Dr. med.), Schmidt, Bernhard (PD Dr. med.)

Klinische Forschung: Inflammatorische Marker und Bluthochdruck

■ Projektleitung: Menne, Jan (PD Dr. med.); Förderung: Daiichi Sankyo Japan

Klinische Forschung: Inflammatorische Marker und Hämodialyse

■ Projektleitung: Kielstein, Jan PD Dr. med.); Förderung: Fresenius-Stiftung

Klinische Forschung: Plasmaaustauschverfahren

■ Projektleitung: Kielstein, Jan (PD Dr. med.)

Klinisch-experimentelle Forschung: Podozyten und Proteinurie

■ Projektleitung: Schiffer, Mario (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Klinisch-experimentelle Forschung: Endothel und Proteinurie

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.), Ziegler, Wolfgang (Dr. rer. nat.), Kirsch, Thorsten (Dr. rer.nat.), Park, Joon-Keun (Dr. rer. nat.), Schuschakowa, Nelly (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Originalpublikationen

Acin-Perez R, Hoyos B, Gong J, Vinogradov V, Fischman DA, Leitges M, Borhan B, Starkov A, Manfredi G, Hammerling U. Regulation of intermediary metabolism by the PKC[delta] signalosome in mitochondria. *FASEB J* 2010;24(12):5033-5042

Archinti M, Britto M, Eden G, Furlan F, Murphy R, Degryse B. The Urokinase Receptor in the Central Nervous System. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2011;10(2):271-294

Ashton-Chess J, Mai HL, Jovanovic V, Renaudin K, Foucher Y, Giral M, Moreau A, Dugast E, Mengel M, Racape M, Danger R, Usal C, Smit H, Guillet M, Gwinner W, Le Berre L, Dantal J, Souillou JP, Brouard S. Immunoproteasome beta subunit 10 is increased in chronic antibody-mediated rejection. *Kidney Int* 2010;77(10):880-890

Ashworth S, Teng B, Kaufeld J, Miller E, Tossidou I, Englert C, Bollig F, Staggs L, Roberts IS, Park JK, Haller H, Schiffer M. Cofilin-1

inactivation leads to proteinuria--studies in zebrafish, mice and humans. *PLoS One* 2010;5(9):e12626

Bahte SK, Bertram A, Burkhardt O, Martens-Lobenhoffer J, Goedecke V, Bode-Boger SM, Hiss M, Kielstein JT. Therapeutic serum concentrations of daptomycin after intraperitoneal administration in a patient with peritoneal dialysis-associated peritonitis. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(6):1312-1314

Beese M, Wyss K, Haubitz M, Kirsch T. Effect of cAMP derivatives on assembly and maintenance of tight junctions in human umbilical vein endothelial cells. *BMC Cell Biol* 2010;11(1):68

Behrends M, Krückeberg J, Haller H, Matthies H. Gruppenarbeit mit Wikis - Hausaufgabenbearbeitung im Propädeutikum des Modellstudiengangs Medizin an der Medizinischen Hochschule Hannover. *GMS Med Inf Biom Epidemiol* 2010;6(2):Doc09

- Bertram A, Broecker V, Lehner F, Schwarz A. Kidney transplantation in a patient with severe adenine phosphoribosyl transferase deficiency: obstacles and pitfalls. *Transpl Int* 2010;23(9):e56-8
- Bockmeyer CL, Forstmeier V, Modde F, Lovric S, Claus RA, Schiffer M, Agustian PA, Grothusen C, Grote K, Birschmann I, Theophile K, Kreipe HH, Bröcker V, Becker JU. ADAMTS13--marker of contractile phenotype of arterial smooth muscle cells lost in benign nephrosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;DOI: 10.1093/ndt/gfq604
- Boozari B, Potthoff A, Mederacke I, Hahn A, Reising A, Rifai K, Wedemeyer H, Bahr M, Kubicka S, Manns M, Gebel M. Evaluation of sound speed for detection of liver fibrosis: prospective comparison with transient dynamic elastography and histology. *J Ultrasound Med* 2010;29(11):1581-1588
- Bröcker V, Kreipe H, Haller H. Tubulointerstitielle Fibrose. Endstrecke aller Nierenerkrankungen, prognostischer Faktor oder Pathomechanismus. *Nephrologe* 2010;5(4):284-292
- Bühlig J, Himmel M, Gebhardt C, Simon JC, Ziegler W, Averbeck M. Lysophosphatidylcholine-mediated functional inactivation of syndecan-4 results in decreased adhesion and motility of dendritic cells. *J Cell Physiol* 2010;225(3):905-914
- Burkhardt O, Thon S, Burhenne J, Welte T, Kielstein JT. Sulphobutylether-beta-cyclodextrin accumulation in critically ill patients with acute kidney injury treated with intravenous voriconazole under extended daily dialysis. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36(1):93-94
- Calcagno SR, Li S, Shahid MW, Wallace MB, Leitges M, Fields AP, Murray NR. Protein kinase C iota in the intestinal epithelium protects against dextran sodium sulfate-induced colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010;DOI: 10.1002/ibd.21547
- Cantley J, Boslem E, Laybutt DR, Cordery DV, Pearson G, Carpenter L, Leitges M, Biden TJ. Deletion of protein kinase Cdelta in mice modulates stability of inflammatory genes and protects against cytokine-stimulated beta cell death in vitro and in vivo. *Diabetologia* 2011;54(2):380-389
- Chatzikyrkou C, Hamwi I, Clajus J, Becker J, Hafer C, Kielstein JT. Biopsy proven acute interstitial nephritis after treatment with moxifloxacin. *BMC Nephrol* 2010;11:19
- Cheng D, MacArthur PS, Rong S, Parks JS, Shelness GS. Alternative splicing attenuates transgenic expression directed by the apolipoprotein E promoter-enhancer based expression vector pLIV11. *J Lipid Res* 2010;51(4):849-855
- Corpe CP, Tu H, Eck P, Wang J, Faulhaber-Walter R, Schnermann J, Margolis S, Padayatty S, Sun H, Wang Y, Nussbaum RL, Espey MG, Levine M. Vitamin C transporter Slc23a1 links renal reabsorption, vitamin C tissue accumulation, and perinatal survival in mice. *J Clin Invest* 2010;120(4):1069-1083
- D'Addio F, Yuan X, Habicht A, Williams J, Ruzek M, Iacomini J, Turka LA, Sayegh MH, Najafian N, Ansari MJ. A novel clinically relevant approach to tip the balance toward regulation in stringent transplant model. *Transplantation* 2010;90(3):260-269
- Dangers M, Kiyan J, Grote K, Schieffer B, Haller H, Dumler I. Mechanical Stress Modulates SOCS-1 Expression in Human Vascular Smooth Muscle Cells. *J Vasc Res* 2010;47(5):432-440
- David S, Haller H, Kümpers P. The angiotensin/Tie-2 axis: a novel player in chronic kidney disease. *Minerva Urol Nefrol* 2010;62(3):319-326
- David S, Kümpers P, Lukasz A, Fliser D, Martens-Lobenhoffer J, Bode-Böger SM, Kliem V, Haller H, Kielstein JT. Circulating angiotensin-2 levels increase with progress of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(8):2571-2576
- David S, van Meurs M, Kümpers P. Does low angiotensin-1 predict adverse outcome in sepsis. *Crit Care* 2010;14(4):180
- Denecke C, Bedi DS, Ge X, Kim IK, Jurisch A, Weiland A, Habicht A, Li XC, Tullius SG. Prolonged graft survival in older recipient mice is determined by impaired effector T-cell but intact regulatory T-cell responses. *PLoS One* 2010;5(2):e9232
- Dey-Hazra E, Hertel B, Kirsch T, Woywodt A, Lovric S, Haller H, Haubitz M, Erdbruegger U. Detection of circulating microparticles by flow cytometry: influence of centrifugation, filtration of buffer, and freezing. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:1125-1133
- Einecke G, Kayser D, Vanslambrouck JM, Sis B, Reeve J, Mengel M, Famulski KS, Bailey CG, Rasko JE, Halloran PF. Loss of solute carriers in T cell-mediated rejection in mouse and human kidneys: an active epithelial injury-repair response. *Am J Transplant* 2010;10(10):2241-2251
- Einecke G, Reeve J, Sis B, Mengel M, Hidalgo L, Famulski KS, Matas A, Kasiske B, Kaplan B, Halloran PF. A molecular classifier for predicting future graft loss in late kidney transplant biopsies. *J Clin Invest* 2010;120(6):1862-1872
- Erdbruegger U, Dhaygude A, Haubitz M, Woywodt A. Circulating endothelial cells: markers and mediators of vascular damage. *Curr Stem Cell Res Ther* 2010;5(4):294-302
- Famulski KS, Einecke G, Sis B, Mengel M, Hidalgo LG, Kaplan B, Halloran PF. Defining the canonical form of T-cell-mediated rejection in human kidney transplants. *Am J Transplant* 2010;10(4):810-820
- Famulski KS, Kayser D, Einecke G, Allanach K, Badr D, Venner J, Sis B, Halloran PF. Alternative macrophage activation-associated transcripts in T-cell-mediated rejection of mouse kidney allografts. *Am J Transplant* 2010;10(3):490-497
- Giannotti G, Doerries C, Mocharla PS, Mueller MF, Bahlmann FH, Horvath T, Jiang H, Sorrentino SA, Steenken N, Manes C, Marzilli M, Rudolph KL, Luscher TF, Drexler H, Landmesser U. Impaired endothelial repair capacity of early endothelial progenitor cells in prehypertension: relation to endothelial dysfunction. *Hypertension* 2010;55(6):1389-1397
- Gilio K, Harper MT, Cosemans JM, Konopatskaya O, Munnix IC, Prinzen L, Leitges M, Liu Q, Molkentin JD, Heemskerk JW, Poole AW. Functional divergence of platelet protein kinase C (PKC) isoforms in thrombus formation on collagen. *J Biol Chem*

2010;285(30):23410-23419

Ginzler EM, Wofsy D, Isenberg D, Gordon C, Lisk L, Dooley MA, ALMS Group. Nonrenal disease activity following mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis: findings in a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010;62(1):211-221

Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I, D1680C00001 Investigators. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2010;64(12):1619-1631

Good DM, Zürbig P, Argiles A, Bauer HW, Behrens G, Coon JJ, Dakna M, Decramer S, Delles C, Dominiczak AF, Ehrich JH, Eitner F, Fliser D, Frommberger M, Ganser A, Girolami MA, Golovko I, Gwinner W, Haubitz M, Herget-Rosenthal S, Jankowski J, Jahn H, Jerums G, Julian BA, Kellmann M, Kliem V, Kolch W, Krolewski AS, Luppi M, Massy Z, Melter M, Neusüss C, Novak J, Peter K, Rossing K, Rupperecht H, Schanstra JP, Schiffer E, Stolzenburg JU, Tarnow L, Theodorescu D, Thongboonkerd V, Vanholder R, Weissinger EM, Mischak H, Schmitt-Kopplin P. Naturally occurring human urinary peptides for use in diagnosis of chronic kidney disease. *Mol Cell Proteomics* 2010;9(11):2424-2437

Gutenbrunner C, Schiller J, Schwarze M, Fischer V, Paulmann V, Haller H, Küther G. Hannover model for the implementation of physical and rehabilitation medicine teaching in undergraduate medical training. *J Rehabil Med* 2010;42(3):206-213

Haller H. Was ist gesichert in der Therapie 2010. *Internist (Berl)* 2010;51(12):1479

Haller H, Gross WL. Fibrosierende Erkrankungen. *Internist (Berl)* 2010;51(1):5

Haller H, Menne J, Mancía G. Awareness and behaviour of European physicians in relation to microalbuminuria and organ damage: an ESH-endorsed survey. *J Hypertens* 2010;28(11):2204-2209

Halloran PF, de Freitas DG, Einecke G, Famulski KS, Hidalgo LG, Mengel M, Reeve J, Sellares J, Sis B. The molecular phenotype of kidney transplants. *Am J Transplant* 2010;10(10):2215-2222

Halloran PF, de Freitas DG, Einecke G, Famulski KS, Hidalgo LG, Mengel M, Reeve J, Sellares J, Sis B. An integrated view of molecular changes, histopathology and outcomes in kidney transplants. *Am J Transplant* 2010;10(10):2223-2230

Happel CM, Klose C, Witton G, Angrisani GL, Wienecke S, Groos S, Bach FW, Bormann D, Männer J, Yelbus TM. Non-destructive, high-resolution 3-dimensional visualization of a cardiac defect in the chick embryo resembling complex heart defect in humans using micro-computed tomography: double outlet right ventricle with left juxtaposition of atrial appendages. *Circulation* 2010;122(22):e561-4

Haubitz M. New and emerging treatment approaches to lupus. *Biologics* 2010;4:263-271

Haubitz M. Rituximab zur Remissionsinduktion bei ANCA-assoziiierter Vaskulitis: Ergebnisse zweier randomisierter Multizenterstudien. *Arzneimittelbrief* 2010;44:67

Heusser K, Tank J, Engeli S, Diedrich A, Menne J, Eckert S, Peters T, Sweep FC, Haller H, Pichlmaier AM, Luft FC, Jordan J. Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients. *Hypertension* 2010;55(3):619-626

Hidalgo LG, Sis B, Sellares J, Campbell PM, Mengel M, Einecke G, Chang J, Halloran PF. NK cell transcripts and NK cells in kidney biopsies from patients with donor-specific antibodies: evidence for NK cell involvement in antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2010;10(8):1812-1822

Hummel D, Raff U, Schwarz TK, Schneider MP, Schmieder RE, Schmidt BM. Dihydropyridine calcium antagonists are associated with increased albuminuria in treatment-resistant hypertensives. *J Nephrol* 2010;23(5):563-568

Kielstein JT, Fliser D. Do sea stars have low ADMA levels? High ADMA and low EPC count—duo infernal for the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(10):3138-3141

Kielstein JT, Schiffer M, Hafer C. Back to the future: extended dialysis for treatment of acute kidney injury in the intensive care unit. *J Nephrol* 2010;23(5):494-501

Kielstein JT, Veldink H, Martens-Lobenhoffer J, Haller H, Burg M, Lorenzen JM, Lichtinghagen R, Bode-Böger SM, Kliem V. SDMA is an early marker of change in GFR after living-related kidney donation. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(1):324-328

Kim MS, Yoon SK, Bollig F, Kitagaki J, Hur W, Whye NJ, Wu YP, Rivera MN, Park JY, Kim HS, Malik K, Bell DW, Englert C, Perantoni AO, Lee SB. A novel Wilms tumor 1 (WT1) target gene negatively regulates the WNT signaling pathway. *J Biol Chem* 2010;285(19):14585-14593

Klinge U, Farman N, Fiebeler A. Evaluation of the collaborative network of highly correlating skin proteins and its change following treatment with glucocorticoids. *Theor Biol Med Model* 2010;7:16

Koenecke C, Kümpers P, Lukas A, Dammann E, Verhagen W, Göhring G, Buchholz S, Krauter J, Eder M, Schlegelberger B, Ganser A. Shedding of the endothelial receptor tyrosine kinase Tie2 correlates with leukemic blast burden and outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for AML. *Ann Hematol* 2010;89(5):459-467

Kümpers P, Hafer C, Lukas A, Lichtinghagen R, Brand K, Fliser D, Faulhaber-Walter R, Kielstein JT. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* 2010;14(1):R9

Kümpers P, Nickel N, Lukas A, Golpon H, Westerkamp V, Olsson KM, Jonigk D, Maegel L, Bockmeyer CL, David S, Hoepfer MM. Circulating angiopoietins in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010;31(18):2291-2300

- Landgraf K, Bollig F, Trowe MO, Besenbeck B, Ebert C, Kruspe D, Kispert A, Hänel F, Englert C. Sipl1 and Rbck1 are novel Eya1-binding proteins with a role in craniofacial development. *Mol Cell Biol* 2010;30(24):5764-5775
- Laskarin G, Redzovic A, Vukelic P, Veljkovic D, Gulic T, Haller H, Rukavina D. Phenotype of NK Cells and Cytotoxic/Apoptotic Mediators Expression in Ectopic Pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2010;64(5):347-358
- Laurisch S, Jaedtke M, Demir R, Sorrentino SA, Kielstein JT, Rennekampff HO, Vogt PM, Meyer GP, Fuchs M, Klein G, Drexler H, Schieffer B, Napp LC. Allopurinolinduziertes Hypersensitivitäts-syndrom mit Todesfolge. *Med Klin (Munich)* 2010;105(4):262-266
- Lee SJ, Kim JY, Nogueiras R, Linares JF, Perez-Tilve D, Jung DY, Ko HJ, Hofmann SM, Drew A, Leitges M, Kim JK, Tschöp MH, Diaz-Meco MT, Moscat J. PKCzeta-regulated inflammation in the nonhematopoietic compartment is critical for obesity-induced glucose intolerance. *Cell Metab* 2010;12(1):65-77
- Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, Bolasco P, Sau G, Pedrini LA, Basile C, David S, Feriani M, Montagna G, Di Iorio BR, Memoli B, Cravero R, Battaglia G, Zoccali C. Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(10):1798-1807
- Lorenzen J, David S, Bahlmann FH, de Groot K, Bahlmann E, Kielstein JT, Haller H, Fliser D. Endothelial progenitor cells and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease - a prospective follow-up study. *PLoS One* 2010;5(7):e11477
- Lorenzen J, Krämer R, Kliem V, Bode-Boeger SM, Veldink H, Haller H, Fliser D, Kielstein JT. Circulating levels of osteopontin are closely related to glomerular filtration rate and cardiovascular risk markers in patients with chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest* 2010;40(4):294-300
- Lorenzen J, Krämer R, Vogt PM, Knobloch K. Systematische Literaturanalyse über exzentrisches Training bei chronischer Patellatendinopathie: Gibt es einen Standard. *Sportverletz Sportschaden* 2010;24(4):198-203
- Lorenzen J, Lovric S, Krämer R, Haller H, Haubitz M. Osteopontin in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: relation to disease activity, organ manifestation and immunosuppressive therapy. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):1169-1171
- Lorenzen JM, Hafer C, Faulhaber-Walter R, Kümpers P, Kielstein JT, Haller H, Fliser D. Osteopontin predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(2):531-537
- Lorenzen JM, Krämer R, Meier M, Werfel T, Wichmann K, Hoepfer MM, Riemekasten G, Becker MO, Haller H, Witte T. Osteopontin in the development of systemic sclerosis--relation to disease activity and organ manifestation. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(10):1989-1991
- Lorenzen JM, Krauter J, Länger F, Haller H, Gwinner W. Necrotizing fasciitis and acute kidney injury in a patient with acute myelogenous leukemia-case presentation and review of the literature. *Ann Hematol* 2011;90(2):235-238
- Lorenzen JM, Nickel N, Kramer R, Golpon H, Westerkamp V, Olsson KM, Haller H, Hoepfer MM. Osteopontin in patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Chest* 2010;DOI: 10.1378/chest.10-1146
- Louie CM, Caridi G, Lopes VS, Brancati F, Kispert A, Lancaster MA, Schlossman AM, Otto EA, Leitges M, Gröne HJ, Lopez I, Gudiseva HV, O'Toole JF, Vallespin E, Ayyagari R, Ayuso C, Cremers FP, den Hollander AI, Koenekoop RK, Dallapiccola B, Giggeri GM, Hildebrandt F, Valente EM, Williams DS, Gleeson JG. AHI1 is required for photoreceptor outer segment development and is a modifier for retinal degeneration in nephronophthisis. *Nat Genet* 2010;42(2):175-180
- Lovric S, Lukasz A, Hafer C, Kielstein JT, Haubitz M, Haller H, Kümpers P. Removal of elevated circulating angiotensin-2 by plasma exchange - A pilot study in critically ill patients with thrombotic microangiopathy and anti-glomerular basement membrane disease. *Thromb Haemostasis* 2010;104(5):1038-1043
- Marg S, Winkler U, Sestu M, Himmel M, Schönherr M, Bär J, Mann A, Moser M, Mierke CT, Rottner K, Blessing M, Hirrlinger J, Ziegler WH. The vinculin-DeltaIn20/21 mouse: characteristics of a constitutive, actin-binding deficient splice variant of vinculin. *PLoS One* 2010;5(7):e11530
- Meinitzer A, Kielstein JT, Pilz S, Drechsler C, Ritz E, Böhm BO, Winkelmann BR, März W. Symmetrical and Asymmetrical Dimethylarginine as Predictors for Mortality in Patients Referred for Coronary Angiography: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Clin Chem* 2011;57(1):112-121
- Mengel M, Chang J, Kayser D, Gwinner W, Schwarz A, Einecke G, Bröcker V, Famulski K, De Freitas DG, Guembes-Hidalgo L, Sis B, Haller H, Halloran PF. The Molecular Phenotype of 6-Week Protocol Biopsies from Human Renal Allografts: Reflections of Prior Injury but Not Future Course. *Am J Transplant* 2010;DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03339.x; 10.1111/j.1600-6143.2010.03339.x
- Mengel M, Sis B, Kim D, Chang J, Famulski KS, Hidalgo LG, Einecke G, de Freitas DG, Tymchak W, Burton J, Halloran PF. The molecular phenotype of heart transplant biopsies: relationship to histopathological and clinical variables. *Am J Transplant* 2010;10(9):2105-2115
- Menne J, Chatzikyrkou C, Haller H. Microalbuminuria as a risk factor: the influence of renin-angiotensin system blockade. *J Hypertens* 2010;28(10):1983-1994
- Metzger J, Kirsch T, Schiffer E, Ulger P, Menten E, Brand K, Weisinger EM, Haubitz M, Mischak H, Herget-Rosenthal S. Urinary excretion of twenty peptides forms an early and accurate diagnostic pattern of acute kidney injury. *Kidney Int* 2010;78(12):1252-1262
- Mischak H, Allmaier G, Apweiler R, Attwood T, Baumann M, Benigni A, Bennett SE, Bischoff R, Bongcam-Rudloff E, Capasso G, Coon JJ, D'Haese P, Dominiczak AF, Dakna M, Dihazi H, Ehrlich JH, Fernandez-Llama P, Fliser D, Frokiaer J, Garin J, Girolami M, Hancock WS, Haubitz M, Hochstrasser D, Holman RR, Ioannidis

- JP, Jankowski J, Julian BA, Klein JB, Kolch W, Luider T, Massy Z, Mattes WB, Molina F, Monsarrat B, Novak J, Peter K, Rossing P, Sanchez-Carbayo M, Schanstra JP, Semmes OJ, Spasovski G, Theodorescu D, Thongboonkerd V, Vanholder R, Veenstra TD, Weisinger E, Yamamoto T, Vlahou A. Recommendations for biomarker identification and qualification in clinical proteomics. *Sci Transl Med* 2010;2(46):46ps42
- Müller H, Gwinner W, Haltenhof H, Kornhuber J, Maler JM. Psychological risk factors of kidney transplant patients. *Kidney Int* 2010;77(9):833
- Müller-Deile Janina, Bröcker Verena, Grünwald Viktor, Hiss Marcus, Bertram Anna, Kubicka Stefan, Ganser Arnold, Haller Hermann, Schiffer Mario. Renal side effects of VEGF-blocking therapy. *NDT Plus* 2010;3(2):172-175
- Panchatcharam M, Miriyala S, Yang F, Leitges M, Chrzanowska-Wodnicka M, Quilliam LA, Anaya P, Morris AJ, Smyth SS. Enhanced proliferation and migration of vascular smooth muscle cells in response to vascular injury under hyperglycemic conditions is controlled by beta3 integrin signaling. *Int J Biochem Cell Biol* 2010;42(6):965-974
- Raff U, Ott C, John S, Schmidt BM, Fleischmann EH, Schmieder RE. Nitric oxide and reactive hyperemia: role of location and duration of ischemia. *Am J Hypertens* 2010;23(8):865-869
- Raff U, Schmidt BM, Schwab J, Schwarz TK, Achenbach S, Bär I, Schmieder RE. Renal resistive index in addition to low-grade albuminuria complements screening for target organ damage in therapy-resistant hypertension. *J Hypertens* 2010;28(3):608-614
- Raff U, Schwarz TK, Schmidt BM, Schneider MP, Schmieder RE. Renal resistive index--a valid tool to assess renal endothelial function in humans. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(6):1869-1874
- Rifai K, Bode-Boeger SM, Martens-Lobenhoffer J, Ernst T, Kretschmer U, Hafer C, Fliser D, Manns MP, Kielstein JT. Removal of asymmetric dimethylarginine during artificial liver support using fractionated plasma separation and adsorption. *Scand J Gastroenterol* 2010;45(9):1110-1115
- Romanova LY, Holmes G, Bahta SK, Kovalchuk AL, Nelson PJ, Ward Y, Gueler F, Mushinski JF. Phosphorylation of paxillin at threonine 538 by PKCdelta regulates LFA1-mediated adhesion of lymphoid cells. *J Cell Sci* 2010;123(Pt 9):1567-1577
- Ruether K, Feigenspan A, Pirngruber J, Leitges M, Baehr W, Strauss O. PKC[alpha] is essential for the proper activation and termination of rod bipolar cell response. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(11):6051-6058
- Ruilope L, Izzo J, Haller H, Waeber B, Oparil S, Weber M, Bakris G, Sowers J. Prevention of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes: what do we know. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010;12(6):422-430
- Sandmann M, Fähndrich M, Lorenzen J, Heike M. Gangliozytisches Paragangliom--eine seltene Ursache für eine obere gastrointestinale Blutung. *Z Gastroenterol* 2010;48(11):1297-1300
- Scheffers IJ, Kroon AA, Schmidl J, Jordan J, Tordoir JJ, Mohaupt MG, Luft FC, Haller H, Menne J, Engeli S, Ceral J, Eckert S, Erglis A, Narkiewicz K, Philipp T, de Leeuw PW. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(15):1254-1258
- Schiffer L, Kielstein JT, Haubitz M, Lührs H, Witte T, Haller H, Kumpers P, Schiffer M. Elevation of serum CXCL13 in SLE as well as in sepsis. *Lupus* 2010;DOI: 10.1177/0961203310383301
- Schmiedel BJ, Arélin V, Gruenebach F, Krusch M, Schmidt SM, Salih HR. Azacytidine impairs NK cell reactivity while decitabine augments NK cell responsiveness toward stimulation. *Int J Cancer* 2010;DOI: 10.1002/ijc.25635
- Schmitt R, Haller H, Lotz J. Intestinal radiopacities in chronic renal failure. *CMAJ* 2010;182(18):E856
- Schmitt R, Westhoff-Bleck M, Haller H, Wagner AD. Paradoxical renal embolism in a patient with congenital cardiac malformation. *QJM* 2010;DOI: 10.1093/qjmed/hcq200
- Schönenberger E, Mühler M, Dewey M. Komplikationen durch die Kontrastmittelgabe : Was ist gesichert in der Prävention. *Internist (Berl)* 2010;51(12):1516-1524
- Schwarz A, Haller H, Schmitt R, Schiffer M, Koenecke C, Strassburg C, Lehner F, Gottlieb J, Bara C, Becker JU, Broecker V. Biopsychologically diagnosed renal disease in patients after transplantation of other organs and tissues. *Am J Transplant* 2010;10(9):2017-2025
- Schwarz A, Hiss M, Becker JU, Haller H. Erworbenes zystische Nierenerkrankung. *Nephrologe* 2010;5(5):396-403
- Sis B, Einecke G, Chang J, Hidalgo LG, Mengel M, Kaplan B, Halloran PF. Cluster analysis of lesions in nonselected kidney transplant biopsies: microcirculation changes, tubulointerstitial inflammation and scarring. *Am J Transplant* 2010;10(2):421-430
- Sis B, Mengel M, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, Solez K, Baldwin W M 3rd, Bracamonte ER, Broecker V, Cosio F, Demetris AJ, Drachenberg C, Einecke G, Gloor J, Glotz D, Kraus E, Legendre C, Liapis H, Mannon RB, Nankivell BJ, Nickleleit V, Papadimitriou JC, Randhawa P, Regele H, Renaudin K, Rodriguez ER, Seron D, Seshan S, Suthanthiran M, Wasowska BA, Zachary A, Zeevi A. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant* 2010;10(3):464-471
- Sorrentino SA, Kielstein JT, Lukasz A, Sorrentino JN, Gohrbandt B, Haller H, Schmidt BM. High permeability dialysis membrane allows effective removal of myoglobin in acute kidney injury resulting from rhabdomyolysis. *Crit Care Med* 2011;39(1):184-186
- Theurl M, Schgoer W, Albrecht K, Jeschke J, Egger M, Beer AG, Vasiljevic D, Rong S, Wolf AM, Bahlmann FH, Patsch JR, Wolf D, Schratzberger P, Mahata SK, Kirchmair R. The Neuropeptide Catestatin Acts As a Novel Angiogenic Cytokine via a Basic Fibroblast Growth Factor-Dependent Mechanism. *Circ Res* 2010;107(11):1326-1335

Tossidou I, Teng B, Drobot L, Meyer-Schwesinger C, Worthmann K, Haller H, Schiffer M. CIN85/RukL is a novel binding partner of nephrin and podocin and mediates slit diaphragm turnover in podocytes. *J Biol Chem* 2010;285(33):25285-25295

Tossidou I, Teng B, Menne J, Shushakova N, Park JK, Becker JU, Modde F, Leitges M, Haller H, Schiffer M. Podocytic PKC-alpha is regulated in murine and human diabetes and mediates nephrin endocytosis. *PLoS One* 2010;5(4):e10185

Tutarel O, Denecke A, Bode-Böger SM, Martens-Lobenhoffer J, Schieffer B, Westhoff-Bleck M, Kielstein JT. Symmetrical Dimethylarginine Outperforms CKD-EPI and MDRD-Derived eGFR for the Assessment of Renal Function in Patients with Adult Congenital Heart Disease. *Kidney Blood Press Res* 2010;34(1):41-45

Vallabhaneni KC, Tkachuk S, Kiyani Y, Shushakova N, Haller H, Dumler I, Eden G. Urokinase receptor mediates mobilization, migration and differentiation of mesenchymal stem cells. *Cardiovasc Res* 2010;DOI: 10.1093/cvr/cvq362

Vogt PM, Gohritz A, Haubitz M, Steiert A. Reconstruction of Nasal Deformity in Wegener's Granulomatosis: Contraindication or Benefit. *Aesthetic Plast Surg* 2010;DOI: 10.1007/s00266-010-9568-9

von Vietinghoff S, Asagiri M, Azar D, Hoffmann A, Ley K. Defective regulation of CXCR2 facilitates neutrophil release from bone marrow causing spontaneous inflammation in severely NF-kappa B-deficient mice. *J Immunol* 2010;185(1):670-678

von Vietinghoff S, Ley K. Interleukin 17 in vascular inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010;21(6):463-469

von Vietinghoff S, Ouyang H, Ley K. Mycophenolic acid suppresses granulopoiesis by inhibition of interleukin-17 production. *Kidney Int* 2010;78(1):79-88

Vondran FW, Timrott K, Tross J, Kollrich S, Gwinner W, Lehner F, Klempnauer J, Becker T, Schwitzer R. Association of high anti-donor alloreactivity and low frequency of FoxP3-expressing cells prior to kidney transplantation with acute graft rejection. *Clin Transplant* 2010;DOI : 10.1111/j.1399-0012.2010.01354.x; 10.1111/j.1399-0012.2010.01354.x

Wilson AM, Shin DS, Weatherby C, Harada RK, Ng MK, Nair N, Kielstein J, Cooke JP. Asymmetric dimethylarginine correlates with measures of disease severity, major adverse cardiovascular events and all-cause mortality in patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2010;15(4):267-274

Worthmann K, Peters I, Kumpers P, Saleem M, Becker JU, Agustian PA, Achenbach J, Haller H, Schiffer M. Urinary excretion of IGFBP-1 and -3 correlates with disease activity and differentiates focal segmental glomerulosclerosis and minimal change disease. *Growth Factors* 2010;28(2):129-138

Zhou W, Boucher RC, Bollig F, Englert C, Hildebrandt F. Characterization of mesonephric development and regeneration using transgenic zebrafish. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010;299(5):F1040-7

Übersichtsarbeiten

Lorenzen J, Thum T, Haller H. EMT, EndMT, PMT: Mechanismen der interstitiellen Fibrose. *Nephrologe* 2010;5(4):293-298

Schönenberger E, Ehrlich JH, Haller H, Schiffer M. The podocyte as a direct target of immunosuppressive agents. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(1):18-24

Abstracts

2010 wurden 60 Abstracts publiziert.

Promotionen

Patecki, Margret: Rolle der Januskinasen Jak1 und Tyk2 bei der Urokinase-vermittelten Aktivierung des Transkriptionsfaktors STAT1 in glatten Gefäßmuskelzellen.

Müller-Deile, Janina: Autocrines Signaling von VEGFs an Podozyten .

Achenbach, Johannes: Podozyten im Urin von Patienten mit aktiver GN

Hinzmann, Kathrin: Acute Tubular Injury in Protocol Biopsies of Renal Allografts: Prevalence, Associated Factors and Effect on Long-Term Function .

Müller, Helge: Psychosoziale Situation nach Nierentransplantation .

Li, Yuanhong: Protein Kinase C- ζ deficiency in progressive experimental renal interstitial fibrosis

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Haller, Hermann (Prof. Dr. med.): Deutsche Forschungsgemeinschaft, Fachkollegium; BMBF - Wissenschaftlicher Ausschuss

Schiffer, Mario (Prof. Dr. med.): Heisenberg Professur für Transplantationsnephrologie

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
- Pharmakokinetik und -dynamik von Antibiotika und Zytostatika
- Kardiopulmonale Interaktion, vor allem pulmonale Hypertonie
- Pathophysiologie obstruktiver Atemwegserkrankungen, schweres Asthma
- Antikörperbasierte Therapie des Bronchialcarcinoms
- Lungentransplantation und extrakorporale Lungenersatzverfahren

Schwerpunkt der infektiologischen Forschung unter Leitung von U. Maus sind Pathomechanismen der akuten bronchopulmonalen Infektion. Hierzu besteht in Zusammenarbeit mit dem Helmholz Zentrum für Infektiologie (HZI) ein Forschungsprojekt mit dem Schwerpunkt proteomischer Analyse zur Identifizierung von Risikopatienten mit Sepsis und Pneumonie. In DFG-geförderten Projekten wird die Bedeutung von MAP-Kinasen in der posttraumatischen Immunsuppression und die Rolle von Serinproteasen in der Therapie der Tuberkulose untersucht. Im Rahmen des SFB 587 ist die Infektabwehr bei chronischen Lungenerkrankungen am Beispiel der Pneumokokkeninfektion im Mausmodell der TNF-Beta induzierten Lungenfibrose Thema.

Pathomechanismen obstruktiver Atemwegserkrankungen stehen im Mittelpunkt der molekularen Pneumonie. Ein besonderes Augenmerk liegt auf neuroimmunologischen Mechanismen.

Ein besonderer Schwerpunkt im Labor von S. Janciauskiene ist die Erforschung von Alpha-1-Antitrypsin und seiner Rolle bei verschiedenen Lungenerkrankungen, aber auch bei anderen entzündlichen Erkrankungen wie dem Morbus Crohn für Proteasen- und Antiproteasen eingerichtet, auf die aus Malmö berufen wurde.

M. Hoepfer leitet den Forschungsbereich pulmonale Hypertonie eigenverantwortlich und ist federführend an einer Reihe großer Therapiestudien beteiligt. Ein besonderer Schwerpunkt ist die Entwicklung neuer Biomarker für die Verlaufbeobachtung und Therapiesteuerung dieser Patienten.

H. Golpon 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 Zusammenarbeit mit der Klinik für Herz-/Thorax- und Gefäßchirurgie, HTTG) beschäftigt sich mit Fragen der chronischen Transplantatabstoßung. 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.

Die Klinik für Pneumologie kooperiert eng mit der HTTG und der Klinik für pädiatrische Pneumologie sowie mit dem Fraunhofer Institut für Experimentelle Medizin und Toxikologie (ITEM). Unter Leitung von T. Welte hat sich Hannover mit der Initiative „Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease (BREATH) für das Deutsche Zentrum für Lungenerkrankungen qualifiziert. T. Welte ist Stiftungsratsvorsitzender der Stiftung des Kompetenznetzwerks ambulante Pneumonie (CAPNETZ).

Forschungsprojekte

Biomarker bei pulmonal arterieller Hypertonie

Die jüngsten Fortschritte in der Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) haben das Interesse an nicht-invasiven Verlaufsparemtern geweckt. Biomarker stehen hier derzeit im klinisch-wissenschaftlichen Fokus. In der Abteilung Pneumologie widmet sich seit einigen Jahren ein Forschungsschwerpunkt dieser Thematik (N Nickel, Prof. Dr. M. Hoeper). In Kooperation mit der Abteilung Kardiologie sowie der Abteilung Nephrologie der MHH wurden einige neue Biomarker hinsichtlich ihrer diagnostischen und prognostischen Bedeutung bei PAH untersucht. Dazu gehört GDF-15, ein Biomarker, der von der Arbeitsgruppe um Prof. Wollert und PD Dr. Kempf aus der Abteilung Kardiologie der MHH bereits für Patienten mit Linksherzerkrankungen sowie akuter Lungenembolie evaluiert wurde. In enger Kooperation beider Arbeitsgruppen konnte GDF-15 als prognostisch bedeutsamer Biomarker für Patienten mit PAH identifiziert werden. Nach Adjustierung für hämodynamische und biochemische Variablen blieb GDF-15 ein unabhängiger Prädiktor für einen ungünstigen klinischen Verlauf (Nickel N, Kempf T et al. Amer J Resp Crit Care Med 2008;178:534-41). Darüber hinaus konnten in Zusammenarbeit mit der Abteilung Pathologie (Dr. D. Jonigk, Dr. F. Länger) wichtige Erkenntnisse über die Rolle von GDF-15 im pulmonal-vaskulären Remodeling gewonnen werden. Herr Nickel wurde für diese Arbeiten mit dem young investigator award der European Respiratory Society ausgezeichnet.

In weiteren Projekten wurden in Kooperation mit der Abteilung Nephrologie sowohl Osteopontin (Lorenzen JM, Nickel N et al. Chest 2010; epub Oct 14) als auch Angiopietine als weitere prognostisch relevanter Biomarker bei Patienten mit PAH validiert. Dabei zeigte Angiopietin-2 (Ang-2) von allen bisher untersuchten Biomarker die beste Korrelation mit dem pulmonal-vaskulären Widerstand. Darüber hinaus korrelierten Veränderungen der zirkulierenden Ang-2-Spiegel nach Initiierung einer Therapie mit Veränderungen des rechts-atrialen Drucks, des pulmonal-vaskulären Widerstandes sowie der gemischt-venösen Sauerstoffsättigung. Immunhistochemische und molekularbiologische Untersuchungen von Lungenmaterial von IPAH Patienten konnten zeigen, dass Ang-2 Protein und messenger-RNA von Ang-2 in vaskulären Läsionen von Patienten mit PAH stark hochreguliert waren (Kümpers P, Nickel N et al. Eur Heart J 2010;31:2291-300).

Derzeit laufende Projekte befassen sich u.a. mit der potentiellen Bedeutung von mikroRNAs bei PAH (in Kooperation mit Prof. T. Thum, Abteilung Kardiologie). Außerdem werden in größeren Patientenkollektiven sowie aus Registerdaten multi-Markerstrategien erarbeitet mit dem Ziel, die Unterstützung individueller prognostischer und therapeutischer Entscheidungen durch Biomarker zu validieren.

■ Projektleitung: Hoeper, Marius M.(Prof. Dr.); Kooperationspartner: Wollert, Kai (Prof. Dr.), Klinik für Kardiologie , Länger, F.(Dr.), Institut für Pathologie; Förderung: BMBF

Weitere Forschungsprojekte

Charakterisierung pulmonaler nfektabwehrmechanismen bei chronischen Lungenerkrankungen

■ Projektleitung: Maus, U.(Prof. Dr.), Welte, T.(Prof. Dr.); Förderung: DFG (SFB 587)

The impact of MPAK inhibition on lung innate immunity and outcome in a new model of acute trauma/hemorrhage and subsequent pneumococcal pneumonia

■ Projektleitung: Maus, U.(Prof. Dr.); Förderung: DFG

Local and systemic transcriptomic patterns of inflammation during progression from pneumonia to sepsis

■ Projektleitung: Maus, U.(Prof. Dr.); Förderung: BMBF

Funktionelle Signifikanz einer gesteigerten Cholesterolsynthese in der Pneumokokken-Pneumonie bzw. pneumogenen Sepsis

■ Projektleitung: Maus, U.(Prof. Dr.); Förderung: BMBF

Funktionelle Bedeutung von lysosomalen Proteinasen bei der allergischen Atemwegsentzündung

■ Projektleitung: Welte, T.(Prof. Dr.); Förderung: DFG

Die Interaktion zwischen allergischer Entzündung und pulmonalem Surfactant-System beim Asthma bronchiale

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

Diagnose und Verlaufskontrolle von Lungenerkrankungen anhand exhalierter Aerosole

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

Role of lung collectins surfactant protein A and D in toll-like-receptor agonist modulated allergic inflammation

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

Aufbau einer Datenbank und Probenasservierung (BAL, Biopsien, Bürstenzytologien) nach Lungentransplantation und Entwicklung eines surveillance-Programms

■ Projektleitung: Welte, T.(Prof. Dr.); Förderung: DFG

Kompetenznetzwerk CAPNETZ Studienzentrum

■ Projektleitung: Welte, T.(Prof. Dr.); Förderung: BMBF

Kompetenznetzwerk Asthma/COPD (ASCUNET)

■ Projektleitung: Welte, T.(Prof. Dr.); Förderung: BMBF

Klinisches Studienzentrum MHH

■ Projektleitung: Welte, T.(Prof. Dr.); Förderung: BMBF

Endothelzellen im Scherfeld

■ Projektleitung: Golpon, H.(Dr.); Förderung: DFG

Evaluierung einer neuen Liposomen-basierten Interventionsstrategie zur Therapie der pulmonalen M. bovis BCG Infektion der Maus

■ Projektleitung: Maus, U.(Prof. Dr.); Förderung: Gesellschaft der Freunde der MHH

Funktion mononukleärer Phagozyten in der Frühphase der mykobakteriellen Infektion der Lunge

■ Projektleitung: Maus, U.(Prof. Dr.); Förderung: Niedersächsischer Verein zur Bekämpfung der Tuberkulose e. V.

Nicht invasive Beatmung bei chronisch stabilen Patienten mit COPD

■ Projektleitung: Köhnlein, T.(Dr.); Förderung: Deutsche Lungenstiftung

ENCE - LTx

■ Projektleitung: Gottlieb, J.(PD Dr.); Förderung: EU

ARTEMIS Studie (Pulmonale Hypertonie)

■ Projektleitung: Hoepfer, M.M.(Prof. Dr.); Kooperationspartner: GILEAD; Förderung: Industrie

IMPRES Studie (pulmonale Hypertonie)

■ Projektleitung: Hoepfer, M.M.(Prof. Dr.); Kooperationspartner: NOVARTIS Pharma; Förderung: Industrie

PATENT Studie (pulmonale Hypertonie)

■ Projektleitung: Hoeper, M.M.(Prof. Dr.); Kooperationspartner: BAYER Pharma; Förderung: Industrie

CHEST Studie (pulmonale Hypertonie)

■ Projektleitung: Hoeper, M.M.(Prof. Dr.); Kooperationspartner: BAYER Pharma; Förderung: Industrie

COMPASS-2 Studie (pulmonale Hypertonie)

■ Projektleitung: Hoeper, M.M.(Prof. Dr.); Kooperationspartner: ACTELION; Förderung: Industrie

TERPAH Studie (pulmonale Hypertonie)

■ Projektleitung: Hoeper, M.M.(Prof. Dr.); Kooperationspartner: PFIZER; Förderung: Industrie

Clinical performance of a multiplex PCR-based detection system for a comprehensive panel of respiratory pathogens

■ Projektleitung: Welte, T.(Prof. Dr.); Kooperationspartner: Virologie, Universität Freiburg; Förderung: BMBF

Prospektive, längsschnittliche, multizentrische Fall-Kohorten-Studie zur Progression der ambulant erworbenen Pneumonie (PROGRESS)

■ Projektleitung: Welte, T.(Prof. Dr.); Kooperationspartner: Suttorp, N.(Prof. Dr.) Charite, Berlin; Förderung: BMBF

Randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-center study to evaluate the safety and efficacy of ciprofloxacin inhale compared to placebo in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis

■ Projektleitung: Welte, T.(Prof. Dr.); Kooperationspartner: BAYER Pharma; Förderung: Industrie

A dose-ranging study of the effects of SCH 527123 in subjects with moderate to severe COPD

■ Projektleitung: Welte, T.(Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schering Plough; Förderung: Industrie

A Phase III multi-center, randomized, parallel group, controlled, double-blind study to investigate the safety and efficacy of inhaled mannitol over 12 months in the treatment of bronchiectasis

■ Projektleitung: Welte, T.(Prof. Dr.); Kooperationspartner: PHARMAXIS; Förderung: Industrie

A study of the effect of the ROX percutaneous arteriovenous fistula system (ROX AC1) on exercise capacity and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease

■ Projektleitung: Welte, T.(Prof. Dr.); Kooperationspartner: ROX Medical; Förderung: Industrie

Phase III-Studie mit Pemetrexed, Cisplatin und Radiotherapie mit anschließender Konsolidierung mit Pemetrexed vs. Etoposid, Cisplatin und Radiotherapie mit anschließender Konsolidierung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem nicht-kleinzelligem, nicht-squamösem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium III

■ Projektleitung: Dickgreber, N.(Dr.); Kooperationspartner: LILLY; Förderung: Industrie

A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled multi-center study of ASA404 in combination with docetaxel in second-line treatment of patients with locally advanced or metastatic (stage IIIb/IV) non-small cell lung cancer (NSCLC)

■ Projektleitung: Dickgreber, N.(Dr.); Kooperationspartner: NOVARTIS Pharma; Förderung: Industrie

Multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich einer adjuvanten pharmakogenomisch orientierten Chemotherapie mit einer adjuvanten Standard-Chemotherapie beim komplett resezierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom in den Stadien II bis IIIA

■ Projektleitung: Dickgreber, N.(Dr.); Kooperationspartner: AVERION Pharma; Förderung: Industrie

1st-Line Docetaxel-Platin Chemotherapie alleine oder in Kombination mit Enoxaparin bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Bronchial-Karzinom; eine Phase III Studie

■ Projektleitung: Dickgreber, N.(Dr.); Kooperationspartner: SanofiAventis; Förderung: Industrie

An Open-Label Clinical Trial of MORAb-009 in Combination With Pemetrexed and Cisplatin in Subjects With Mesothelioma

■ Projektleitung: Dickgreber, N.(Dr.); Kooperationspartner: Pharma Net AG

Internationale Phase III Studie zum Vergleich von BIBW 2992 mit Chemotherapie in der Erstlinientherapie von Patienten mit NSCLC mit aktivierenden EGFR Mutationen

■ Projektleitung: Dickgreber, N.(Dr.); Kooperationspartner: Boehringer Ingelheim Pharma; Förderung: Industrie

Phase III randomized trial of BIBW 2992 plus weekly paclitaxel versus Investigator's choice of chemotherapy following BIBW 2992 monotherapy in non-small lung cancer patients failing erlotinib or gefitinib

■ Projektleitung: Dickgreber, N.(Dr.); Kooperationspartner: Boehringer Ingelheim Pharma; Förderung: Industrie

Open-label study of Bevacizumab (AVASTIN®) in combination with Pemetrexed or Pemetrexed and Carboplatin as first-line treatment of patients with advanced or recurrent non- squamous non-small cell lung cancer

■ Projektleitung: Dickgreber, N.(Dr.); Kooperationspartner: Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau gGmbH; Förderung: Wirtschaft

Advagraf (Immunsuppression bei Lungentransplantation)

■ Projektleitung: Gottlieb, J. (PD Dr.); Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Biodegradable Stents bei Bronchusstenosen nach Lungentransplantation

■ Projektleitung: Gottlieb, J. (PD Dr.); Förderung: BMBF (IFB-Tx)

ALN-RSV01-109 (RSV Infektion bei Lungentransplantation)

■ Projektleitung: Gottlieb, J. (PD Dr.); Kooperationspartner: MEDPACE; Förderung: Industrie

Stiftungs Lehrstuhl für Proteasen- und Antiproteasenforschung

■ Projektleitung: Janciauskiene, S.(Prof. Dr.); Kooperationspartner: Talecris Pharma; Förderung: Industrie

Originalpublikationen

Alam S, Li Z, Janciauskiene S, Mahadeva R. Oxidation of Z [alpha]1-antitrypsin by Cigarette Smoke Induces Polymerization: A Novel Mechanism of Early-onset Emphysema. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010;DOI: 10.1165/rcmb.2010-0328OC

Atochina-Vasserman EN, Winkler C, Abramova H, Schaumann F, Krug N, Gow AJ, Beers MF, Hohlfield JM. Segmental Allergen Challenge Alters Multimeric Structure and Function of Surfactant Protein D in Humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;DOI: 10.1164/rccm.201004-0654OC

Bahte SK, Bertram A, Burkhardt O, Martens-Lobenhoffer J, Goedecke V, Bode-Boger SM, Hiss M, Kielstein JT. Therapeutic serum concentrations of daptomycin after intraperitoneal administration in

a patient with peritoneal dialysis-associated peritonitis. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(6):1312-1314

Bals R, Gillissen A, Lorenz J, Morr H, Pfeifer M, Randerath W, Rohde G, Schultze-Werninghaus G, Steinkamp G, Taube C, Vogelmeier C, Watz H, Welte T, Worth H. COPD und Infektion. *Pneumologie* 2010;64(8):504-520

Blanco I, Beritze N, Argüelles M, Carcaba V, Fernandez F, Janciauskiene S, Oikonomopoulou K, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, Hollenberg MD. Abnormal overexpression of mastocytes in skin biopsies of fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol* 2010;29(12):1403-1412

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

Brunkhorst FM, Gastmeier P, Kern W, Kruger W, Mayer K, Weimann A, Welte T, Putensen C, Werdan K, Reinhart K. Prävention und Nachsorge der Sepsis. 1. Revision der S2k-Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). Internist (Berl) 2010;51(7):925-932

Burkhardt O, Ewig S, Haagen U, Giersdorf S, Hartmann O, Wegscheider K, Hummers-Pradier E, Welte T. A simple procalcitonin-guided strategy results in safe reductions of antibiotic use in patients with symptoms of acute respiratory tract infections in primary care. Eur Respir J 2010;36(3):601-607

Burkhardt O, Ewig S, Haagen U, Giersdorf S, Hartmann O, Wegscheider K, Hummers-Pradier E, Welte T. Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection. Eur Respir J 2010;36(3):601-607

Burkhardt O, Thon S, Burhenne J, Welte T, Kielstein JT. Sulphobutylether-beta-cyclodextrin accumulation in critically ill patients with acute kidney injury treated with intravenous voriconazole under extended daily dialysis. Int J Antimicrob Agents 2010;36(1):93-94

Dickgreber N, Huber RM, Reck M, Reinmuth N, Schütte W, Serke M, Wolf J. Aktuelle Entwicklungen und Perspektiven zielgerichteter Therapien. Onkologie 2010;33 Suppl 5:2-11

Dickgreber NJ, Sorensen JB, Paz-Ares LG, Schytte TK, Latz JE, Schneck KB, Yuan Z, Sanchez-Torres JM. Pemetrexed safety and pharmacokinetics in patients with third-space fluid. Clin Cancer Res 2010;16(10):2872-2880

Dressel H, Müller F, Fischer R, Römmelt H, Hohlfeld JM, Behr J, Huber RM, Nowak D, Jörres RA. Independent information of nonspecific biomarkers in exhaled breath condensate. Respiration 2010;80(5):401-409

Engelmann I, Hesse N, Fegbeutel C, Strüber M, Wehrhane M, Gottlieb J, Welte T, Schulz TF, Simon AR, Mattner F. Incidence and impact of herpes simplex and cytomegalovirus detection in the respiratory tract after lung transplantation. Transpl Infect Dis 2010;DOI: 10.1111/j.1399-3062.2010.00587.x

Ernst D, Pischke S, Greer M, Wedemeyer H, Stoll M. No increased incidence for GB-virus C infection in a cohort of HIV-positive lymphoma patients. Int J Cancer 2010;DOI: 10.1002/ijc.25617

Esperatti M, Ferrer M, Theessen A, Liapikou A, Valencia M, Saucedo LM, Zavala E, Welte T, Torres A. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit acquired by mechanically ventilated versus nonventilated patients. Am J Respir Crit Care Med 2010;182(12):1533-1539

Ewig S, Welte T, Chastre J, Torres A. Rethinking the concepts of community-acquired and health-care-associated pneumonia. Lancet Infect Dis 2010;10(4):279-287

Farrand KJ, Dickgreber N, Stoitzner P, Ronchese F, Petersen TR, Hermans IF. Langerin+ CD8alpha+ dendritic cells are critical for cross-priming and IL-12 production in response to systemic antigens.

J Immunol 2009;183(12):7732-7742

Freise J, Wehmeier P, Welte T. Arzneimittelbedingte interstitielle Lungenerkrankungen. Dtsch Med Wochenschr 2010;135(10):450-454

Fuehner T, Dierich M, Duesberg C, Wiesner O, Warnecke G, Welte T, Simon AR, Gottlieb J. Endoscopic indicators for obstructive airway complications after lung transplantation. Transplantation 2010;90(11):1210-1214

Fuehner T, Wiesner O, DeWall C, Dierich M, Simon AR, Hadem J, Ivanyi P, Welte T, Gottlieb J. Self-expanding metallic stent placement with laryngeal mask in lung transplant recipients. Transplant Proc 2010;42(10):4595-4599

Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F, Gorenflo M, Grunig E, Haefeli WE, Held M, Hoepfer MM, Kahler CM, Kaemmerer H, Klose H, Kollner V, Kopp B, Mebus S, Meyer A, Miera O, Pittrow D, Riemekasten G, Rosenkranz S, Schranz D, Voswinkel R, Olschewski H, German Society of Cardiology (DGK) the German Society of Respiratory Medicine (DGP) and the German Society of Pediatric Cardiology (DGPK). Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH): Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010. Dtsch Med Wochenschr 2010;135 Suppl 3:S87-101

Ghofrani HA, Hoepfer MM, Halank M, Meyer FJ, Staehler G, Behr J, Ewert R, Weimann G, Grimminger F, on behalf of the study investigators. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. Eur Respir J 2010;36(4):792-799

Ghofrani HA, Morrell NW, Hoepfer MM, Olschewski H, Peacock AJ, Barst RJ, Shapiro S, Golpon H, Toshner M, Grimminger F, Pascoe S. Imatinib in Pulmonary Arterial Hypertension Patients with Inadequate Response to Established Therapy. Am J Respir Crit Care Med 2010;182(9):1171-1177

Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, Niederle N, Stuschke M, Blum T, Deppermann KM, Ficker JH, Freitag L, Lubbe AS, Reinhold T, Spath-Schwalbe E, Ukena D, Wickert M, Wolf M, Andreas S, Auberger T, Baum RP, Baysal B, Beuth J, Bickeboller H, Bocking A, Bohle RM, Bruske I, Burghuber O, Dickgreber N, Diederich S, Dienemann H, Eberhardt W, Eggeling S, Fink T, Fischer B, Franke M, Friedel G, Gauler T, Gutz S, Hautmann H, Hellmann A, Hellwig D, Herth F, Heussel CP, Hilbe W, Hoffmeyer F, Horneber M, Huber RM, Hubner J, Kauczor HU, Kirchbacher K, Kirsten D, Kraus T, Lang SM, Martens U, Mohn-Staudner A, Muller KM, Muller-Nordhorn J, Nowak D, Ochmann U, Passlick B, Petersen I, Pirker R, Pokrajac B, Reck M, Riha S, Rube C, Schmittel A, Schonfeld N, Schutte W, Serke M, Stamatis G, Steingraber M, Steins M, Stoelben E, Swoboda L, Teschler H, Tessen HW, Weber M, Werner A, Wichmann HE, Irlinger Wimmer E, Witt C, Worth H. Prevention, Diagnosis, Therapy, and Follow-up of Lung Cancer: Interdisciplinary Guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society. Pneumologie 2011;65(1):39-59

Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, Niederle N, Stuschke M, Blum T, Deppermann KM, Ficker

- JH, Freitag L, Lubbe AS, Reinhold T, Spath-Schwalbe E, Ukena D, Wickert M, Wolf M, Andreas S, Auberger T, Baum RP, Baysal B, Beuth J, Bickeboller H, Bocking A, Bohle RM, Bruske I, Burghuber O, Dickgreber N, Diederich S, Dienemann H, Eberhardt W, Eggeling S, Fink T, Fischer B, Franke M, Friedel G, Gauler T, Gutz S, Hautmann H, Hellmann A, Hellwig D, Herth F, Heussel CP, Hilbe W, Hoffmeyer F, Horneber M, Huber RM, Hubner J, Kauczor HU, Kirchbacher K, Kirsten D, Kraus T, Lang SM, Martens U, Mohn-Staudner A, Muller KM, Muller-Nordhorn J, Nowak D, Ochmann U, Passlick B, Petersen I, Pirker R, Pokrajac B, Reck M, Riha S, Rube C, Schmittl A, Schonfeld N, Schutte W, Serke M, Stamatis G, Steingraber M, Steins M, Stoelben E, Swoboda L, Teschler H, Tessen HW, Weber M, Werner A, Wichmann HE, Irlinger Wimmer E, Witt C, Worth H, Deutsche Gesellschaft fur Pneumologie und Beatmungsmedizin und die Deutsche Krebsgesellschaft. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie* 2010;64 Suppl 2:e1-164
- Gottlieb J, Wedemeyer J. Endoskopische Palliation bei Ösophagus- und Bronchialkarzinomen. *Internist (Berl)* 2010;51 Suppl 1:237-245
- Groneberg DA, Scutaru C, Lauks M, Takemura M, Fischer TC, Kolzow S, van Mark A, Uibel S, Wagner U, Vitzthum K, Beck F, Mache S, Kreiter C, Kusma B, Friedebold A, Zell H, Gerber A, Bock J, Al-Mutawakl K, Donat J, Geier MV, Pilzner C, Welker P, Joachim R, Bias H, Gotting M, Sakr M, Addicks JP, Borger JA, Jensen AM, Grajewski S, Shami A, Neye N, Kroger S, Hoffmann S, Kloss L, Mayer S, Puk C, Henkel U, Rospino R, Schilling U, Krieger E, Westphal G, Meyer-Falcke A, Hupperts H, de Roux A, Tropp S, Weiland M, Muhlbach J, Steinberg J, Szerwinski A, Falahkohan S, Sudik C, Bircks A, Noga O, Dickgreber N, Dinh QT, Golpon H, Kloft B, Groneberg RN, Witt C, Wicker S, Zhang L, Springer J, Kutting B, Mingomataj EC, Fischer A, Schoffel N, Unger V, Quarcoo D. Mobile Air Quality Studies (MAQS)-an international project. *J Occup Med Toxicol* 2010;5:8
- Hahn I, Klaus A, Maus R, Christman JW, Welte T, Maus UA. Dendritic Cell Depletion and Repopulation in the Lung after Irradiation and Bone Marrow Transplantation in Mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010;DOI: 10.1165/rcmb.2010-02790C
- Halank M, Strassburg CP, Hoepfer MM. Pulmonale Komplikationen der Leberzirrhose: hepatopulmonales Syndrom, portopulmonale Hypertonie und hepatischer Hydrothorax. *Internist (Berl)* 2010;51 Suppl 1:255-263
- Haslbeck Karsten, Schwarz Katharina, Hohlfeld Jens M, Seume Jörg R, Koch Wolfgang. Submicron droplet formation in the human lung. *J Aerosol Sci* 2010;41(5):429-438
- Henken S, Bohling J, Ogunniyi AD, Paton JC, Salisbury VC, Welte T, Maus UA. Evaluation of biophotonic imaging to estimate bacterial burdens in mice infected with highly virulent compared to less virulent *Streptococcus pneumoniae* serotypes. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(8):3155-3160
- Herbold W, Maus R, Hahn I, Ding N, Srivastava M, Christman JW, Mack M, Reutershan J, Briles DE, Paton JC, Winter C, Welte T, Maus UA. Importance of CXC chemokine receptor 2 in alveolar neutrophil and exudate macrophage recruitment in response to pneumococcal lung infection. *Infect Immun* 2010;78(6):2620-2630
- Hoepfer MM, Andreas S, Bastian A, Claussen M, Ghofrani HA, Gorenflo M, Grohe C, Gunther A, Halank M, Hammerl P, Held M, Kruger S, Lange TJ, Reichenberger F, Sablotzki A, Staehler G, Stark W, Wirtz H, Witt C, Behr J, German Society of Cardiology (DGK) the German Society of Respiratory Medicine (DGP) and the German Society of Pediatric Cardiology (DGPK). Pulmonale Hypertonie bei chronischen Lungenerkrankungen: Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135 Suppl 3:S115-24
- Hoepfer MM, Ghofrani HA, Gorenflo M, Grünig E, Schranz D, Rosenkranz S. Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: Europäische Leitlinien 2009. *Pneumologie* 2010;64(7):401-414
- Höffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, Bauer T, Dalhoff K, Dietrich E, Ewig S, Gastmeier P, Grabein B, Halle E, Kolditz M, Marre R, Sitter H. Kurzfassung der S3-Leitlinie zu ambulant erworbenen unteren Atemwegsinfektionen sowie zu ambulant erworbener Pneumonie bei Erwachsenen. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135(8):359-365
- Höffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, Bauer T, Dalhoff K, Dietrich E, Ewig S, Gastmeier P, Grabein B, Halle E, Kolditz M, Marre R, Sitter H, Paul-Ehrlich-Society of Chemotherapy, German Respiratory Diseases Society, German Infectious Diseases Society, Competence Network CAPNETZ for the Management of Lower Respiratory Tract Infections and Community-acquired Pneumonia. Guidelines of the Paul-Ehrlich-Society of Chemotherapy, the German Respiratory Diseases Society, the German Infectious Diseases Society and of the Competence Network CAPNETZ for the Management of Lower Respiratory Tract Infections and Community-acquired Pneumonia. *Pneumologie* 2010;64(3):149-154
- Hohlfeld JM, Holland-Letz T, Larbig M, Lavae-Mokhtari M, Wierenga E, Kapsenberg M, van Ree R, Krug N, Bufe A. Diagnostic value of outcome measures following allergen exposure in an environmental challenge chamber compared with natural conditions. *Clin Exp Allergy* 2010;40(7):998-1006
- InFACT Global H1N1 Collaboration. InFACT: a global critical care research response to H1N1. *Lancet* 2010;375(9708):11-13
- Janciauskiene S, Subramaniam D, Piitulainen E, Köhnlein T, Sveger T. Plasma levels of TIMP-1 are higher in 34-year-old individuals with severe α 1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 2010;65(10):937
- Janciauskiene S, Westin K, Grip O, Krakau T. Detection of Alzheimer peptides and chemokines in the aqueous humor. *Eur J Ophthalmol* 2011;21(1):104-111
- Janols H, Bredberg A, Thuveson I, Janciauskiene S, Grip O, Wullt M. Lymphocyte and monocyte flow cytometry immunophenotyping as a diagnostic tool in uncharacteristic inflammatory disorders. *BMC Infect Dis* 2010;10:205
- Jonigk D, Theophile K, Hussein K, Bock O, Lehmann U, Bockmeyer CL, Gottlieb J, Fischer S, Simon A, Welte T, Maegel L, Kreipe H, Laenger F. Obliterative airway remodelling in transplanted and

non-transplanted lungs. *Virchows Arch* 2010;457(3):369-380

Jorres RA, Welte T, Bals R, Koch A, Schnoor M, Vogelmeier C. Einfluss systemischer Manifestationen und Komorbiditäten auf den klinischen Zustand und den Verlauf bei COPD: eine Übersicht über die Kohortenstudie COSYCONET. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135(10):446-449

Kalis M, Kumar R, Janciauskiene S, Salehi A, Cilio CM. Alpha 1-Antitrypsin Enhances Insulin Secretion and Prevents Cytokine-Mediated Apoptosis in Pancreatic Beta-Cells. *Islets* 2010;2(3):185-189

Kardos P, Berdel D, Buhl R, Criege CP, Freihorst J, Gillissen A, Karg O, Pfeifer M, Magnussen H, Rabe KF, Teschler H, Vogelmeier C, Welte T, Wettengel R, Worth H. Kommentar der Deutschen Atemwegsliga (DAL) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) zur Mitteilung der US amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) vom 18. 2. 2010 über die Anwendung lang wirksamer Beta-2-Adrenergika (LABAs) in der Behandlung von Asthmapatienten. *Pneumologie* 2010;64(6):333-335

Knothe S, Mutschler V, Rochlitzer S, Winkler C, Ebensen T, Guzman CA, Hohlfeld J, Braun A, Muller M. Local treatment with BPPcys-MPEG reduces allergic airway inflammation in sensitized mice. *Immunobiology* 2011;216(1-2):110-117

Kögler H, Metzendorf N, Glaab T, Welte T. Preselection of patients at risk for COPD by two simple screening questions. *Respir Med* 2010;104(7):1012-1019

Köhnlein T, Janciauskiene S, Welte T. Diagnostic delay and clinical modifiers in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Thorax* 2010;69(5):279-287

Köhnlein T, Rifai K. Alpha1-Antitrypsinmangel. *Internist (Berl)* 2010;51 Suppl 1:269-276

Kramer A, Kranabetter R, Rathgeber J, Züchner K, Assadian O, Daeschlein G, Hübner NO, Dietlein E, Exner M, Gründling M, Lehmann C, Wendt M, Graf BM, Holst D, Jatzwauk L, Puhlmann B, Welte T, Wilkes AR. Infection prevention during anaesthesia ventilation by the use of breathing system filters (BSF): Joint recommendation by German Society of Hospital Hygiene (DGKH) and German Society for Anaesthesiology and Intensive Care (DGAI). *GMS Krankenhhyg Interdisziplinär* 2010;5(2):Doc13

Kranabetter R, Kramer A, Rathgeber J, Züchner K, Assadian O, Daeschlein G, Hubner NO, Dietlein E, Exner M, Gründling M, Lehmann C, Wendt M, Graf BM, Holst D, Jatzwauk L, Puhlmann B, Welte T, Wilkes AR. Infektionsprävention bei der Narkosebeatmung durch Einsatz von Atemsystemfiltern: Gemeinsame Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene e.V. (DGKH) und der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI). *Anaesthesist* 2010;59(12):1124-1132

Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Suttrop N, Welte T, the CAPNETZ study group. Cardiovascular and Inflammatory Biomarkers to Predict Short- and Long-term Survival in Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(11):1426-1434

Krüger S, Ewig S, Kunde J, Hartmann O, Marre R, Suttrop N, Welte T, CAPNETZ study group. Assessment of inflammatory markers in patients with community-acquired pneumonia-influence of antimicrobial pre-treatment: results from the German competence network CAPNETZ. *Clin Chim Acta* 2010;411(23-24):1929-1934

Kruger S, Ewig S, Kunde J, Hartmann O, Suttrop N, Welte T, CAPNETZ Study Group. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin for predicting short-term and long-term survival in community-acquired pneumonia: results from the German Competence Network CAPNETZ. *Thorax* 2010;65(3):208-214

Krüger S, Pletz MW, Rohde G. Biomarker bei ambulant erworbener Pneumonie - was haben wir aus CAPNETZ gelernt? *Pneumologie* 2011;65(2):110-113

Kugler C, Tegtbur U, Gottlieb J, Bara C, Malehsa D, Dierich M, Simon A, Haverich A. Health-Related Quality of Life in Long-Term Survivors After Heart and Lung Transplantation: A Prospective Cohort Study. *Transplantation* 2010;90(4):451-457

Kümpers P, Nickel N, Lukasz A, Golpon H, Westerkamp V, Olsson KM, Jonigk D, Maegel L, Bockmeyer CL, David S, Hoepfer MM. Circulating angiopoietins in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010;31(18):2291-2300

Kusma B, Quarcoo D, Vitzthum K, Welte T, Mache S, Meyer-Falcke A, Groneberg DA, Raupach T. Berlin's medical students' smoking habits, knowledge about smoking and attitudes toward smoking cessation counseling. *J Occup Med Toxicol* 2010;5:9

Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, Studnicka M, Bateman E, Anto JM, Burney P, Mannino DM, Buist SA, for the BOLD Collaborative Research Group. COPD in Never-Smokers: Results from the population-based BOLD Study. *Chest* 2010;DOI: 10.1378/chest.10-1253

Lauenstein HD, Quarcoo D, Plappert L, Schleh C, Nassimi M, Pilzner C, Rochlitzer S, Brabet P, Welte T, Hoymann HG, Krug N, Müller M, Lerner EA, Braun A, Groneberg DA. Pituitary adenylate cyclase-activating peptide receptor 1 mediates anti-inflammatory effects in allergic airway inflammation in mice. *Clin Exp Allergy* 2011;41(4):592-601

Logue CH, Phillips AT, Mossel EC, Ledermann JP, Welte T, Dow SW, Olson KE, Powers AM. Treatment with cationic liposome-DNA complexes (CLDCs) protects mice from lethal Western equine encephalitis virus (WEEV) challenge. *Antiviral Res* 2010;87(2):195-203

Lorenzen JM, Krämer R, Meier M, Werfel T, Wichmann K, Hoepfer MM, Riemekasten G, Becker MQ, Haller H, Witte T. Osteopontin in the development of systemic sclerosis-relation to disease activity and organ manifestation. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(10):1989-1991

Lorenzen JM, Nickel N, Kramer R, Golpon H, Westerkamp V, Olsson KM, Haller H, Hoepfer MM. Osteopontin in patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Chest* 2010;DOI: 10.1378/chest.10-1146

Luckner-Minden C, Fischer I, Langhans CD, Schiller M, Kropf P, Müller I, Hohlfeld JM, Ho AD, Munder M. Human eosinophil

- granulocytes do not express the enzyme arginase. *J Leukoc Biol* 2010;87(6):1125-1132
- Manns MP, Hochberger J, Welte T. "Gastro meets Pneumo": Zwei Kongresse-ein Anliegen. *Internist (Berl)* 2010;51 Suppl 1:235-236
- Müller C, Görler H, Ballmann M, Gottlieb J, Simon AR, Strüber M, Hansen G. Pulmonary retransplantation in paediatric patients: a justified therapeutic option? A single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39(2):201-205
- Ohlsson B, Ekblad E, Veress B, Montgomery A, Janciauskiene S. Antibodies against gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and destruction of enteric neurons in 3 patients suffering from gastrointestinal dysfunction. *BMC Gastroenterol* 2010;10:48
- Olschewski H, Hoepfer MM, Behr J, Ewert R, Meyer A, Borst MM, Winkler J, Pfeifer M, Wilkens H, Ghofrani HA, Nikkho S, Seeger W. Long-term therapy with inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension. *Respir Med* 2010;104(5):731-740
- Olsson KM, Simon A, Strueber M, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, Fuehner T, Fischer S, Warnecke G, Kühn C, Haverich A, Welte T, Hoepfer MM. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Nonintubated Patients as Bridge to Lung Transplantation. *Am J Transplant* 2010;10(9):2173-2178
- 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. Teil 3: Therapie und Prävention. *Pneumologie* 2010;64(2):115-123
- Ott SR, Rohde G, 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. Teil 2: Akute Bronchitis, exazerbierte COPD, Pneumonie und Influenza. *Pneumologie* 2010;64(1):18-27
- Petersen TR, Dickgreber N, Hermans IF. Tumor antigen presentation by dendritic cells. *Crit Rev Immunol* 2010;30(4):345-386
- Petersen TR, Sika-Paotonu D, Knight DA, Dickgreber N, Farrand KJ, Ronchese F, Hermans IF. Potent anti-tumor responses to immunization with dendritic cells loaded with tumor tissue and an NKT cell ligand. *Immunol Cell Biol* 2010;88(5):596-604
- Pletz MW, Bloos F, Burkhardt O, Brunkhorst FM, Bode-Boger SM, Martens-Lobenhoffer J, Greer MW, Stass H, Welte T. Pharmacokinetics of moxifloxacin in patients with severe sepsis or septic shock. *Intensive Care Med* 2010;36(6):979-983
- Pletz MW, Burkhardt O, Welte T. Nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pneumonia: linezolid or vancomycin? Comparison of pharmacology and clinical efficacy. *Eur J Med Res* 2010;15(12):507-513
- Pletz MW, van der Linden M, von Baum H, Duesberg CB, Klugman KP, Welte T, CAPNETZ study group. Low prevalence of fluoroquinolone resistant strains and resistance precursor strains in *Streptococcus pneumoniae* from patients with community-acquired pneumonia despite high fluoroquinolone usage. *Int J Med Microbiol* 2011;301(1):53-57
- Pletz MW, Welte T, Klugman KP. The paradox in pneumococcal serotypes: highly invasive does not mean highly lethal. *Eur Respir J* 2010;36(4):712-713
- Pletz MW, Welte T, Ott SR. Advances in the prevention, management, and treatment of community-acquired pneumonia. *F1000 Med Rep* 2010;2:53
- Rademacher J, Pletz MW, Welte T. Behandlung nicht mit zystischer Fibrose assoziierter Bronchiektasen (Non-CF-Bronchiektasen). *Internist (Berl)* 2010;51(12):1510-1515
- Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Bardutzky J, Dempfle CE, Forst H, Gastmeier P, Gerlach H, Grundling M, John S, Kern W, Kreymann G, Kruger W, Kujath P, Marggraf G, Martin J, Mayer K, Meier-Hellmann A, Oppert M, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Seifert H, Spies C, Stuber F, Weiler N, Weimann A, Werdan K, Welte T, German Interdisciplinary Association for Intensive and Emergency Care Medicine, German Sepsis Society. Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. Erste Revision der S2k-Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). *Anaesthesist* 2010;59(4):347-370
- Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Bardutzky J, Dempfle CE, Forst H, Gastmeier P, Gerlach H, Grundling M, John S, Kern W, Kreymann G, Kruger W, Kujath P, Marggraf G, Martin J, Mayer K, Meier-Hellmann A, Oppert M, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Seifert H, Spies C, Stuber F, Weiler N, Weimann A, Werdan K, Welte T, German Sepsis Society, German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine. Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). *Ger Med Sci* 2010;8:Doc14
- Rodt T, von Falck C, Dettmer S, Halter R, Maus R, Ask K, Kolb M, Gaudie J, Laenger F, Hoy L, Welte T, Galanski M, Maus UA, Borlak J. Micro-computed tomography of pulmonary fibrosis in mice induced by adenoviral gene transfer of biologically active transforming growth factor-beta1. *Respir Res* 2010;11(1):181
- Rosenkranz S, Ghofrani HA, Grunig E, Hoepfer MM. Kölner Konsensus-Konferenz zur pulmonalen Hypertonie 2010 - Präambel. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135 Suppl 3:S64-6
- Schaberg T, Bauer T, Dalhoff K, Ewig S, Kohler D, Lorenz J, Rohde G, Pletz MW, Rosseau S, Schaaf B, Suttrop N, Welte T, Haas W, Reuss A. Management der Influenza A/H1N1 - Pandemie im Krankenhaus: Update Januar 2010. Eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie* 2010;64(2):124-129
- Schleh C, Erpenbeck VJ, Winkler C, Lauenstein HD, Nassimi M, Braun A, Krug N, Hohlfeld JM. Allergen particle binding by human

- primary bronchial epithelial cells is modulated by surfactant protein D. *Respir Res* 2010;11:83
- Schmiedl A, Krainski J, Schwichtenhövel F, Schade J, Klemann C, Raber KA, Zscheppang K, Beekmann T, Acevedo C, Glaab T, Wedekind D, Pabst R, Von Hörsten S, Stephan M. Reduced airway inflammation in CD26/DPP4-deficient F344 rats is associated with altered recruitment patterns of regulatory T cells and expression of pulmonary surfactant proteins. *Clin Exp Allergy* 2010;40(12):1794-1808
- Schnoor M, Meyer T, Suttorp N, Raspe H, Welte T, Schäfer T, the CAPNETZ Study Group. Development and evaluation of an implementation strategy for the German guideline on community-acquired pneumonia. *Qual Saf Health Care* 2010;19(6):498-502
- Schönhofer B, Welte T. Pneumologie: Wo stehen wir heute? *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135(10):445
- Schreder T, Gottlieb J. Lungentransplantation bei Lungenemphysem: Wer? Wann? Wie? *Pneumologie* 2010;64(10):632-639
- Schwarz A, Haller H, Schmitt R, Schiffer M, Koenecke C, Strassburg C, Lehner F, Gottlieb J, Bara C, Becker JU, Broecker V. Biopsy-diagnosed renal disease in patients after transplantation of other organs and tissues. *Am J Transplant* 2010;10(9):2017-2025
- Schwarz K, Biller H, Windt H, Koch W, Hohlfeld JM. Characterization of Exhaled Particles from the Healthy Human Lung-A Systematic Analysis in Relation to Pulmonary Function Variables. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010;23(6):371-379
- Scutaru C, Quarcoo D, Takemura M, Welte T, Fischer TC, Groneberg-Kloft B. Density-equalizing mapping and scientometric benchmarking in Industrial Health. *Ind Health* 2010;48(2):197-203
- Seidel C, Janssen S, Karstens JH, Welte T, Morgan M, Ganser A, Grünwald V. Recall pneumonitis during systemic treatment with sunitinib. *Ann Oncol* 2010;21(10):2119-2120
- Sitbon O, Hoepfer MM, Simonneau G. Assessing effectiveness of pulmonary arterial hypertension therapies in daily practice. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16 Suppl 1:S21-26
- Smits JM, Nossent GD, Vries E, Rahmel A, Meiser B, Strueber M, Gottlieb J. Evaluation of the lung allocation score in highly urgent and urgent lung transplant candidates in Eurotransplant. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(1):22-28
- Stomrud E, Björkqvist M, Janciauskiene S, Minthon L, Hansson O. Alterations of matrix metalloproteinases in the healthy elderly with increased risk of prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2010;2(3):20
- Subramaniam D, Hollander C, Westin U, Erjefält J, Stevens T, Janciauskiene S. Secretory Leukocyte Protease Inhibitor inhibits neutrophil apoptosis. *Respirology* 2011;16(2):300-307
- Subramaniam D, Steele C, Köhnlein T, Welte T, Grip O, Matalon S, Janciauskiene S. Effects of alpha 1-antitrypsin on endotoxin-induced lung inflammation in vivo. *Inflamm Res* 2010;59(7):571-578
- Subramaniam D, Zhou H, Liang M, Welte T, Mahadeva R, Janciauskiene S. Cholesterol rich lipid raft microdomains are gateway for acute phase protein, SERPINA1. *Int J Biochem Cell Biol* 2010;42(9):1562-1570
- Suhling H, Westerkamp V, Dinh QT, Greer M, Kempf T, Simon A, Gottlieb J, Welte T, Schieffer B. Catheter fragmentation and local lysis in two lung transplant patients with pulmonary embolism. *Am J Transplant* 2010;10(11):2553-2557
- Switalla S, Lauenstein L, Prenzer F, Knothe S, Forster C, Fieguth HG, Pfennig O, Schaumann F, Martin C, Guzman CA, Ebensen T, Muller M, Hohlfeld JM, Krug N, Braun A, Sewald K. Natural innate cytokine response to immunomodulators and adjuvants in human precision-cut lung slices. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010;DOI: 10.1016/j.taap.2010.04.010
- Tessmer A, Welte T, Schmidt-Ott R, Eberle S, Barten G, Suttorp N, Schaberg T, for the CAPNETZ study group. Influenza vaccination is associated with reduced severity of community acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2010;DOI: 10.1183/09031936.00133510
- Tuder RM, Janciauskiene SM, Petrache I. Lung disease associated with alpha1-antitrypsin deficiency. *Proc Am Thorac Soc* 2010;7(6):381-386
- Vitzthum K, Scutaru C, Musial-Bright L, Quarcoo D, Welte T, Spallek M, Groneberg-Kloft B. Scientometric analysis and combined density-equalizing mapping of environmental tobacco smoke (ETS) research. *PLoS One* 2010;5(6):e11254
- von Baum H, Schweiger B, Welte T, Marre R, Suttorp N, Pletz MW, Ewig S, the THE CAPNETZ STUDY GROUP. How deadly is seasonal influenza associated pneumonia? The German Competence Network for Community-acquired pneumonia (CAPNETZ). *Eur Respir J* 2010;DOI: 10.1183/09031936.00037410
- Welte T. Pneumonie: geschichtliche Entwicklung, Status quo und Ausblick. *Pneumologie* 2010;64(9):560-566
- Welte T, Pletz MW. Antimicrobial treatment of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pneumonia: current and future options. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36(5):391-400
- Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2010;DOI: 10.1136/thx.2009.129502
- Wilkens H, Lang I, Behr J, Berghaus T, Grohe C, Guth S, Hoepfer MM, Kramm T, Kruger U, Langer F, Schafers HJ, Schmidt M, Seyfarth HJ, Wahlers T, Worth H, Mayer E, German Society of Cardiology (DGK) the German Society of Respiratory Medicine (DGP) and the German Society of Pediatric Cardiology (DGPK). Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135 Suppl 3:S125-30
- Windisch W, Brambring J, Budweiser S, Dellweg D, Geiseler J, Gerhard F, Köhnlein T, Mellies U, Schonhofer B, Schucher B, Siemon K, Walterspercher S, Winterholler M, Sitter H, Projektgruppe Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respi-

ratorischen Insuffizienz. Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz. S2-Leitlinie herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. *Pneumologie* 2010;64(4):207-240

Windisch W, Walterspacher S, Siemon K, Geiseler J, Sitter H, German Society for Pneumology. Guidelines for non-invasive and invasive mechanical ventilation for treatment of chronic respiratory failure. Published by the German Society for Pneumology (DGP). *Pneumologie* 2010;64(10):640-652

Winkler C, Hüper K, Wedekind AC, Rochlitzer S, Hartwig C, Müller M, Braun A, Krug N, Hohlfeld JM, Erpenbeck VJ. Surfactant protein D modulates pulmonary clearance of pollen starch granules. *Exp Lung Res* 2010;36(9):522-530

Wolff M, Tetzlaff K, Nivens MC, Schneider FJ, Jung B, Hohlfeld J, Heiker R. In vivo inhibition of epidermal growth factor receptor autophosphorylation prevents receptor internalization. *Exp Cell Res* 2011;317(1):42-50

Zamora MR, Budev M, Rolfe M, Gottlieb J, Humar A, Devincenzo J, Vaishnav A, Cehelsky J, Albert G, Nochur S, Gollob JA, Glanville AR. RNA Interference Therapy in Lung Transplant Patients Infected with Respiratory Syncytial Virus. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(4):531-538

Übersichtsarbeiten

Bachmann O, Langer F, Rademacher J. Pulmonale Manifestation chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. *Internist (Berl)* 2010;51 Suppl 1:264-268

Gottlieb J. Chronische respiratorische Insuffizienz: Rolle der Lungentransplantation. *Pneumologie* 2010;64(9):604-608

Hoeper MM. Die pulmonale Hypertonie - historische Entwicklung, derzeitiger Stand der Therapie und Ausblick. *Pneumologie* 2010;64(9):577-582

Hoeper MM, Andreas S, Bastian A, Claussen M, Ghofrani HA, Gorenflo M, Grohe C, Günther A, Halank M, Hammerl P, Held M, Krüger S, Lange TJ, Reichenberger F, Sablotzki A, Staehler G, Stark W, Wirtz H, Witt C, Behr J. Pulmonale Hypertonie bei chronischen Lungenerkrankungen*. *Pneumologie* 2010;DOI:10.1055/s-0030-1255970

Pletz MW, Sauer-Heilborn A, Köhnlein T, Seidler U, Lamprecht G. Mukoviszidose im Erwachsenenalter. *Internist (Berl)* 2010;51 Suppl 1:277-288

Wedemeyer H, Hofmann WP, Lueth S, Malinski P, Thimme R, Tacke F, Wiegand J. ALT als Screeningparameter für Lebererkrankungen: eine kritische Evaluation der Evidenz. *Z Gastroenterol* 2010;48(1):46-55

Abstracts

2010 wurden 137 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Gottlieb, Jens: Komplikationen in der Nachsorge nach Lungentransplantation.

Promotionen

Schreiber, Olivia (Dr. med.): Bedeutung mononukleärer Phagozyten in der Pathogenese der pulmonalen mykobakteriellen Infektion der Maus.

Winkler, Carla (Dr. rer. nat.): Function of surfactant protein D and its structural alterations during acute and chronic airway inflammation.

Schoolmann, Erwin (Dr. med.): Pilotstudie zur Bestimmung von exhaliertem Stickstoffmonoxid (NO) bei Patienten mit allergischer Rhinitis (Asthmatiker und Nichtasthmatiker) vor und nach inhalativer Allergen-Exposition in einem Pollenraum.

Gondorf, Katharina (Dr. med.): Langzeitbeobachtung von Resistenzentwicklungen bei Mukoviszidosepatienten mit *Pseudomonas aeruginosa* Besiedlung und den sich daraus ergebenden Auswirkungen auf die Lungenfunktion.

Schmidt, Anita (Dr. med.): Troponin T Freisetzung und hoch sensitives C-reaktives Protein beim obstruktiven Schlaf-Apnoe-Hypopnoe-Syndrom und terminaler Niereninsuffizienz.

Wissenschaftspreise

Devipriya Subramaniam: European Alpha-1-Antitrypsin Laurell's Training Award.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Welte, T.(Prof. Dr.): Editorial Board von *European Respiratory Journal*; Editorial Board von *Respiratory Medicine*; Chief Editor von *European Respiratory Monograph*; Editorial Board von *Therapeutic Adv in Respir Dis*; Editorial Board *Deutsches Ärzteblatt*; Herausgeber *Notfall- und Intensivmedizin*; Herausgeber *Intensiv Update*.

Hoeper, M.M.(Prof. Dr.): Editorial Board von *European Respiratory Journal*; Editorial Board von *Am J Respir and Crit Care Med*.

Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

■ Direktor: Prof. Dr. Christopher Klein

Tel.: 0511 / 532-6711 • E-Mail: klein.christoph@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/kinderonkologie.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

Gentherapie bei Wiskott-Aldrich-Syndrom

Das Wiskott Aldrich Syndrom (WAS) ist ein seltener angeborener Immundefekt. Die betroffenen Kinder zeigen schwere Infektionen, eine Blutungsneigung, Autoimmunphänomene und eine Prädisposition für Leukämien und Lymphome. Unbehandelt führt die Erkrankung in den ersten Lebensjahren zum Tode. Die einzige kurative Therapiemöglichkeit ist die Transplantation von allogenen Blutstammzellen, dieses Verfahren ist allerdings mit schweren Nebenwirkungen verbunden, insbesondere dann, wenn keine perfekt passenden Spender zur Verfügung stehen. Nach langjährigen präklinischen Vorarbeiten konnten in unserer Klinik im Jahr 2006 weltweit erstmals Patienten mit WAS mit einer Stammzellgentherapie behandelt werden. Das Prinzip dieser Behandlung besteht darin, dass zunächst die Blutstammzellen der Patienten gewonnen und aufgereinigt werden. Die Stammzellen werden sodann mit retroviralen Genfähren genetisch verändert und exprimieren ein korrigiertes Wiskott-Aldrich-Syndrom-Protein. Die Patienten werden mit einer Chemotherapie vorbehandelt, so dass die transplantierten Zellen Nischen im Knochenmark finden und sich einnisten können.

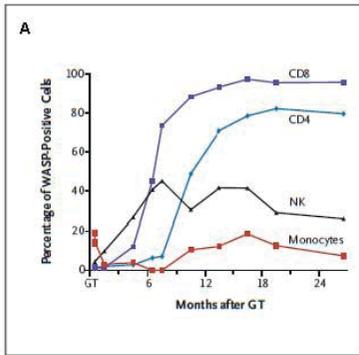


Abb.1: WAS-Expression in peripheren Blutzellen

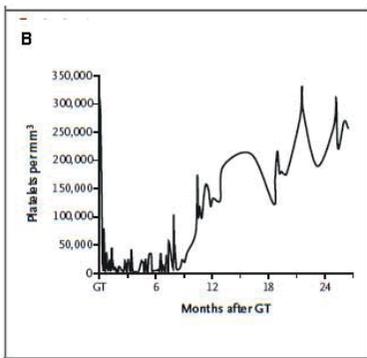


Abb.2: Anstieg der Zahl der Thrombozyten nach Gentherapie

Abbildung Ekzeme und NK Zellen

Nach Transplantation der genetisch korrigierten Stammzellen zeigten die behandelten Patienten eine WASP-Expression in peripheren Blutzellen (A). Außerdem dokumentierten wir einen Anstieg der Blutplättchen (B), ein Verschwinden der Ekzeme sowie eine Normalisierung ihrer immunologischen Parameter. Nach einer vierjährigen Nachbeobachtungszeit wurden die Erfahrungen der ersten beiden Patienten im Jahr 2010 publiziert. Diese Ergebnisse zeigen, dass das Wiskott-Aldrich Syndrom durch eine hämatopoetische Stammzellgentherapie wirksam behandelt werden kann. Weitere Untersuchungen zur Nachhaltigkeit der Genexpression und zur Langzeittoxizität dauern an.

■ Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG Klifo 250, BMBF PIDNET

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)

Klinische, genetische und funktionelle Charakterisierung der Grundlagen chronischer Virusinfektionen beim Menschen

■ Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, SFB 900 (Teilprojekt C5)

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 (Prof. Dr. med.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, SFB 738 (Teilprojekt A3)

P53-abhängige Virusreplikation im transgenen HCC Maus Mosaik zur Aktivierung von chimären T-Zellen

■ Projektleitung: Kubicka, Stefan (Prof. Dr. med.), Sauer, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Förderkennzeichen: SA1371/1-2

Entwicklung genterapeutischer 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

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

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)

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)

Genetische Kopplungsstudien und Identifizierung neuer Gendefekte

■ Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, Netzwerk für Seltene Erkrankungen (Teilprojekt 1.4)

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): Implementierung einer

dezentralen Nationalen Biomaterial Bank für Patienten mit Primären Immundefekt Syndromen

■ Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.); 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) - Optimierte präklinische Sicherheitsanalyse integrierender Genvektoren

■ Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, Innovative Therapieverfahren (Teilprojekt 4a)

In vivo imaging of cell differentiation after hematopoietic stem cell transplantation: From hematopoiesis to neurocognitive function

■ Projektleitung: Sauer, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF Verbundprojekts: BMBF MoBiMed CeTheProbes: Molecular in vivo imaging of cellular therapeutics. Förderkennzeichen: 01EZ0814

E-Rare-Verbund: Störungen der „angeborenen Immunität“ - ein integrierter molekulargenetischer Ansatz zur Identifizierung neuer humaner Gendefekte (NEUTRONET)

■ Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: EU/BMBF

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.

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.

Identifizierung von Onkogenen auf Chromosom 21 durch RNA interference anhand der myeloischen Leukämie bei Kindern mit Down Syndrom

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.), Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

DS-ML 2006 - Myeloid Leukemia Down Syndrome 2006

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Stammzellgentherapie primärer Immundefekte

■ Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, Exzellenzinitiative 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 (Prof. 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 Knochenmarksinsuffizienzsyndrome 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: BMBF (IFB Transplantation)

Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) in children after solid organ transplantation

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.); Förderung: BMBF (IFB Transplantation)

Identifizierung neuer Gendefekte bei Patienten mit kongenitaler Neutropenie

■ Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.), Boztug, Kaan (Dr. med.); Förderung: Else-Kröner-Fresenius-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.

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.

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.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

Modulation of CXCR4 expression by G-CSF in acute myeloid leukemia (AML). Role of G-CSFR isoforms

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Stepczynska-Bachmann, Anna (Dr.); Förderung: Dieter Schlag Stiftung

Klinisches Studienzentrum Pädiatrie - „Strukturbeihilfe für den Aufbau eines Netzwerks für die Versorgung schwerkranker Kinder und Jugendlicher“

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Madeleine Schickedanz-Kinderkrebs-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

Weiterbetrieb und Ausbau des zentralen Datenmanagements für Studien der GPOH (ZDM-GPOH)

■ Projektleitung: Zimmermann, Martin (Dr. rer. hort.); Förderung: Deutsche Kinderkrebsstiftung, A 2010/24 DKS 2010.15

Haploidente Stammzelltransplantation mit CD3/CD19 depletierten Stammzellen bei pädiatrischen Patienten mit therapierefraktären hämatologischen Erkrankungen

■ Projektleitung: Sauer, Martin (Prof. 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

„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.

Einfluss der CXCR4-Überexpression auf die extramedullären Manifestationen der myelomonoblastären Leukämien

■ Projektleitung: Ehlers, Stephanie (Dr. med.), Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e. V.

Identification of novel mutations in pediatric AML patients using massively parallel sequencing technology

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.); Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e. V.

Implementierung eines pädiatrischen Palliativ- und Brückenteams zur Verbesserung der multi-disziplinären ambulanten häuslichen Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit onkologischen und lebensverkürzenden Erkrankungen im Großraum Hannover; 2. Projektphase mit dem Ziel der Verstärkung

■ Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.), Sander, Annette (Dr. med.); Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e. V.

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

A Phase I/II study of clofarabine in combination with cytarabine and liposomal daunorubicin in children with relapsed/refractory pediatric AML

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Stichting Kinderen Kankervrij (KiKa) -Parents' organisation, The Netherlands; Genzyme

A Phase I/II Pharmacokinetic Study of Intravenous and Oral Forodesine in Children with Relapsed or Refractory T-cell or B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukaemia or T-cell Non-Hodgkin's Lymphoma

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Mundipharma Research Limited

Phase I Studie des AMD3100 in Kombination mit Cytarabin, Fludarabin und liposomalem Daunorubicin bei Kindern mit rezidivierender/ refraktärer akuter myeloischer Leukämie im Kindesalter

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), von Neuhoff, Christine (Dr. med.); Förderung: Krebs - Kinder in Not e.V. Elterninitiative in Lüchow-Dannenberg

International Registry Relapsed AML 2009

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Creutzig, Ursula (Prof. Dr. med.)

The role of ETS transcription factor Erg in homeostasis of hematopoietic and leukemic stem cells

■ Projektleitung: Koch, Mia Lee (cand. med.), Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.), Li, Zhe (PhD.); Förderung: MD-Fellowship über Boehringer Ingelheim Fonds

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: Verein für krebskranke Kinder Hannover e.V., 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

CXCL13 als Marker zur Diagnose und Verlaufsburteilung der PTLD nach Organtransplantation im Kindesalter

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.)

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

Vergleich der Menstruationsblutung von Frauen mit von Willebrand Syndrom und Konduktorinnen für die Hämophilie A und B, Carrier-bleeding-Study

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Kooperationspartner: Rietze, Monika; Förderung: CLS Behring

Thrombophilie im Kindesalter

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Kooperationspartner: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr. med.)

Advate PUP-Studie

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Kooperationspartner: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr. med.); Förderung: Firma Baxter

ReFacto AF PUP-Studie

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Kooperationspartner: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr. med.); Förderung: Wyeth Pharma bzw. Pfizer

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.)

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: Studienleiter: Hermann, F.H. (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

Integrationsprojekt „Der Weg in die Zukunft“. Erfolgreicher Einstieg in das Berufsleben für Jugendliche mit Hämophilie

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Kooperationspartner: Rietze, Monika; Förderung: Novo Nordisk

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: 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

Originalpublikationen

Ait-Tahar K, Damm-Welk C, Burkhardt B, Zimmermann M, Klapper W, Reiter A, Pulford K, Woessmann W. Correlation of the autoantibody response to the ALK oncoantigen in pediatric anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma with tumor dissemination and relapse risk. *Blood* 2010;115(16):3314-3319

Bachas C, Schuurhuis GJ, Hollink IH, Kwidama ZJ, Goemans BF, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink MM, de Bont ES, Reinhardt D, Creutzig U, de Haas V, Assaraf YG, Kaspers GJ, Cloos J. High frequency type I/II mutational shifts between diagnosis and relapse are associated with outcome in pediatric AML: implications for personalized medicine. *Blood* 2010;116(15):2752-2758

Balgobind BV, Hollink IH, Reinhardt D, van Wering ER, de Graaf SS, Baruchel A, Stary J, Beverloo HB, de Greef GE, Pieters R, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink MM. Low frequency of MLL-partial tandem duplications in paediatric acute myeloid leukaemia using MLPA as a novel DNA screenings technique. *Eur J Cancer* 2010;46(10):1892-1899

Balgobind BV, Lugthart S, Hollink IH, Arentsen-Peters ST, van Wering ER, de Graaf SS, Reinhardt D, Creutzig U, Kaspers GJ, de Bont ES, Stary J, Trka J, Zimmermann M, Beverloo HB, Pieters R, Delwel R, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink MM. EVI1 overexpression in distinct subtypes of pediatric acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2010;24(5):942-949

Balgobind BV, Zwaan CM, Reinhardt D, Arentsen-Peters TJ, Hollink IH, de Haas V, Kaspers GJ, de Bont ES, Baruchel A, Stary J, Meyer C, Marschalek R, Creutzig U, den Boer ML, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. High BRE expression in pediatric MLL-rearranged AML is associated with favorable outcome. *Leukemia* 2010;24(12):2048-2055

Boztug K, Ding XQ, Hartmann H, Ziesenitz L, Schaffer AA, Diestelhorst J, Pfeifer D, Appaswamy G, Kehbel S, Simon T, Al Jefri A, Lanfermann H, Klein C. HAX1 mutations causing severe congenital neuropenia and neurological disease lead to cerebral microstructural abnormalities documented by quantitative MRI. *Am J Med*

Genet A 2010;152A(12):3157-3163

Boztug K, Schmidt M, Schwarzer A, Banerjee PP, Diez IA, Dewey RA, Böhm M, Nowrouzi A, Ball CR, Glimm H, Naundorf S, Kühlcke K, Blasczyk R, Kondratenko I, Marodi L, Orange JS, von Kalle C, Klein C. Stem-Cell Gene Therapy for the Wiskott-Aldrich Syndrome. *N Engl J Med* 2010;363(20):1918-1927

Burkhardt B, Oshlies I, Klapper W, Zimmermann M, Woessmann W, Meinhardt A, Landmann E, Attarbaschi A, Niggli F, Schrappe M, Reiter A. Non-Hodgkin's lymphoma in adolescents: experiences in 378 adolescent NHL patients treated according to pediatric NHL-BFM protocols. *Leukemia* 2011;25(1):153-160

Cario G, Zimmermann M, Romey R, Gesk S, Vater I, Harbott J, Schrauder A, Moericke A, Izraeli S, Akasaka T, Dyer MJ, Siebert R, Schrappe M, Stanulla M. Presence of the P2RY8-CRLF2 rearrangement is associated with a poor prognosis in non-high-risk precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia in children treated according to the ALL-BFM 2000 protocol. *Blood* 2010;115(26):5393-5397

Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, Schrauder A, Panzer-Grumayer R, Moricke A, Arico M, Zimmermann M, Mann G, De Rossi G, Stanulla M, Locatelli F, Basso G, Niggli F, Barisone E, Henze G, Ludwig WD, Haas OA, Cazzaniga G, Koehler R, Silvestri D, Bradtke J, Parasole R, Beier R, van Dongen JJ, Biondi A, Schrappe M. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 2010;115(6):3206-3214

Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M, Urban C, Henze G, Kremens B, Lakomek M, Bourquin JP, Stary J, Reinhardt D. Favourable outcome of patients with childhood acute promyelocytic leukaemia after treatment with reduced cumulative anthracycline doses. *Br J Haematol* 2010;149(3):399-409

Ehlers S, Herbst C, Zimmermann M, Scharn N, Germeshausen M, von Neuhoff N, Zwaan CM, Reinhardt K, Hollink IH, Klusmann JH, Lehrnbecher T, Roettgers S, Stary J, Dworzak M, Welte K, Creutzig U, Reinhardt D. Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Treatment of Childhood Acute Myeloid Leukemias That Overexpress the Differentiation-Defective G-CSF Receptor Isoform IV Is Associated With a Higher Incidence of Relapse. *J Clin Oncol* 2010;28(15):2591-2597

Emmrich S, Pützer BM. Checks and balances: E2F-microRNA crosstalk in cancer control. *Cell Cycle* 2010;9(13):DOI: 10.4161/cc.9.13.12061

Engelhardt KR, McGhee S, Winkler S, Sassi A, Woellner C, Lopez-Herrera G, Chen A, Kim HS, Lloret MG, Schulze I, Ehl S, Thiel J, Pfeifer D, Veelken H, Niehues T, Siepermann K, Weinspach S, Reisli I, Keles S, Genel F, Kutukculer N, Camcioglu Y, Somer A, Karakoc-Aydiner E, Barlan I, Gennery A, Metin A, Degerliyurt A, Pietrogrande MC, Yeganeh M, Baz Z, Al-Tamimi S, Klein C, Puck JM, Holland SM, McCabe ER, Grimbacher B, Chatila TA. Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin*

Immunol 2009;124(6):1289-302.e4

Gerr H, Zimmermann M, Schrappe M, Dworzak M, Ludwig WD, Bradtke J, Moericke A, Schabath R, Creutzig U, Reinhardt D. Acute leukaemias of ambiguous lineage in children: characterization, prognosis and therapy recommendations. *Br J Haematol* 2010;149(1):84-92

Goemans BF, Zwaan CM, Cloos J, de Lange D, Loonen AH, Reinhardt D, Hählen K, Gibson BE, Creutzig U, Kaspers GJ. FLT3 and KIT mutated pediatric acute myeloid leukemia (AML) samples are sensitive in vitro to the tyrosine kinase inhibitor SU11657. *Leuk Res* 2010;34(10):1302-1307

Haberichter SL, Budde U, Obser T, Schneppenheim S, Wermes C, Schneppenheim R. The mutation N528S in the von Willebrand factor (VWF) propeptide causes defective multimerization and storage of VWF. *Blood* 2010;115(22):4580-4587

Heinemann T, Klein C. Entwicklung einer somatischen Gentherapie für das Wiskott-Aldrich-Syndrom und klinische Erstanwendung als "Kontrollierter individueller Heilversuch". *Z Med Ethik* 2010;56(4):361-371

Hollink IH, van den Heuvel-Eibrink MM, Arentsen-Peters ST, Zimmermann M, Peeters JK, Valk PJ, Balgobind BV, Sonneveld E, Kaspers GJ, de Bont ES, Trka J, Baruchel A, Creutzig U, Pieters R, Reinhardt D, Zwaan CM. Characterization of CEBPA mutations and promoter hypermethylation in pediatric acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2011;96(3):384-392

Hollink IH, van den Heuvel-Eibrink MM, Zimmermann M, Balgobind BV, Arentsen-Peters ST, Alders M, Willasch A, Kaspers GJ, Trka J, Baruchel A, Creutzig U, Pieters R, Reinhardt D, Zwaan CM. No Prognostic Impact of the WT1 Gene Single Nucleotide Polymorphism rs16754 in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28(28):e523-e526, author reply e527-e528

Hübel K, Fresen MM, Salwender H, Basara N, Beier R, Theurich S, Christopheit M, Bogner C, Galm O, Hartwig R, Heits F, Lordick F, Rösler W, Wehler D, Zander AR, Albert MH, Dressler S, Ebinger M, Frickhofen N, Hertenstein B, Kiehl M, Liebler S, von Lilienfeld-Toal M, Weidmann E, Weigelt C, Lange F, Kröger N. Plerixafor with and without chemotherapy in poor mobilizers: results from the German compassionate use program. *Bone Marrow Transplant* 2010;DOI: 10.1038/bmt.2010.249

Klusmann JH, Godinho FJ, Heitmann K, Maroz A, Koch ML, Reinhardt D, Orkin SH, Li Z. Developmental stage-specific interplay of GATA1 and IGF signaling in fetal megakaryopoiesis and leukemogenesis. *Genes Dev* 2010;24(15):1659-1672

Klusmann JH, Li Z, Bohmer K, Maroz A, Koch ML, Emmrich S, Godinho FJ, Orkin SH, Reinhardt D. miR-125b-2 is a potential oncomiR on human chromosome 21 in megakaryoblastic leukemia. *Genes Dev* 2010;24(5):478-490

Koestner W, Hapke M, Herbst J, Klein C, Welte K, Fruehauf J, Flatley A, Vignali DA, Hardtke-Wolenski M, Jaeckel E, Blazar BR, Sauer MG. PD-L1 blockade effectively restores strong graft-versus-leukemia

effects without graft-versus-host-disease after delayed adoptive transfer of T cell receptor gene-engineered allogeneic CD8+ T cells. *Blood* 2011;117(3):1030-1041

Kox C, Zimmermann M, Stanulla M, Leible S, Schrappe M, Ludwig WD, Koehler R, Tolle G, Bandapalli OR, Breit S, Muckenthaler MU, Kulozik AE. The favorable effect of activating NOTCH1 receptor mutations on long-term outcome in T-ALL patients treated on the ALL-BFM 2000 protocol can be separated from FBXW7 loss of function. *Leukemia* 2010;24(12):2005-2013

Kuipers JE, Coenen EA, Balgobind BV, Stary J, Baruchel A, de Haas V, de Bont ES, Reinhardt D, Kaspers GJ, Cloos J, Danen-van Oorschot AA, den Boer ML, Marschalek R, Meyer C, Pieters R, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink MM. High IGSF4 expression in pediatric M5 acute myeloid leukemia with t(9;11)(p22;q23). *Blood* 2011;117(3):928-935

Lüllmann B, Leonhardt J, Metzelder M, Hoy L, Gerr H, Linderkamp C, Klein C, Grigull L. Pain reduction in children during port-a-cath catheter puncture using local anaesthesia with EMLA. *Eur J Pediatr* 2010;169(12):1465-1469

Meinhardt A, Burkhardt B, Zimmermann M, Borkhardt A, Kontny U, Klingebiel T, Berthold F, Janka-Schaub G, Klein C, Kabickova E, Klapper W, Attarbaschi A, Schrappe M, Reiter A. Phase II Window Study on Rituximab in Newly Diagnosed Pediatric Mature B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma and Burkitt Leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28(19):3115-3121

Niemeyer CM, Kang MW, Shin DH, Furlan I, Erlacher M, Bunin NJ, Bunda S, Finklestein JZ, Sakamoto KM, Gorr TA, Mehta P, Schmid I, Kropshofer G, Corbacioglu S, Lang PJ, Klein C, Schlegel PG, Heinzmann A, Schneider M, Stary J, van den Heuvel-Eibrink MM, Hasle H, Locatelli F, Sakai D, Archambeault S, Chen L, Russell RC, Sybingco SS, Ohh M, Braun BS, Flotho C, Loh ML. Germline CBL mutations cause developmental abnormalities and predispose to juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet* 2010;42(9):794-800

Oschlies I, Burkhardt B, Salaverria I, Rosenwald A, D'Amore ES, Szczepanowski M, Koch K, Hansmann ML, Stein H, Moller P, Reiter A, Zimmermann M, Rosolen A, Siebert R, Jaffe ES, Klapper W. Clinical, pathological and genetic features of primary mediastinal large B-cell lymphomas and mediastinal gray zone lymphomas in children. *Haematologica* 2011;96(2):262-268

Sander A, Zimmermann M, Dworzak M, Fleischhack G, von Neuhoff C, Reinhardt D, Kaspers GJ, Creutzig U. Consequent and intensified relapse therapy improved survival in pediatric AML: results of relapse treatment in 379 patients of three consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 2010;24(8):1422-1428

Sherborne AL, Hosking FJ, Prasad RB, Kumar R, Koehler R, Vijayakrishnan J, Papaemmanuil E, Bartram CR, Stanulla M, Schrappe M, Gast A, Dobbins SE, Ma Y, Sheridan E, Taylor M, Kinsey SE, Lightfoot T, Roman E, Irving JA, Allan JM, Moorman AV, Harrison CJ, Tomlinson IP, Richards S, Zimmermann M, Szalai C, Semsei AF, Erdelyi DJ, Krajcinovic M, Sinnett D, Healy J, Neira AG, Kawamata N, Ogawa S, Koeffler HP, Hemminki K, Greaves M, Houlston RS. Variation in CDKN2A at 9p21.3 influences childhood acute lympho-

blastic leukemia risk. *Nat Genet* 2010;42(6):492-494

von Neuhoff C, Reinhardt D, Sander A, Zimmermann M, Bradtke J, Betts DR, Zemanova Z, Stary J, Bourquin JP, Haas OA, Dworzak MN, Creutzig U. Prognostic Impact of Specific Chromosomal Aberrations in a Large Group of Pediatric Patients With Acute Myeloid Leukemia Treated Uniformly According to Trial AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2010;28(16):2682-2689

Wermes C, Rietze M, Sykora KW, Ganser A. Integrationsprojekt als Weg in die Zukunft. *Hämostaseologie* 2010;30(Suppl.):60-61

Westerberg LS, Meelu P, Baptista M, Eston MA, Adamovich DA, Cotta-de-Almeida V, Seed B, Rosen MK, Vandenberghe P, Thrasher AJ, Klein C, Alt FW, Snapper SB. Activating WASP mutations associated with X-linked neutropenia result in enhanced actin polymerization, altered cytoskeletal responses, and genomic instability in lymphocytes. *J Exp Med* 2010;207(6):1145-1152

Wolff JE, Kortmann RD, Wolff B, Pietsch T, Peters O, Schmid HJ, Rutkowski S, Warmuth-Metz M, Kramm C. High dose methotrexate for pediatric high grade glioma: results of the HIT-GBM-D Pilot study. *J Neurooncol* 2010;DOI: 10.1007/s11060-010-0334-2

Zwaan CM, Reinhardt D, Hitzler J, Vyas P. Acute leukemias in children with Down syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010;24(1):19-34

Buchbeiträge, Monografien

Klein C. Was versteht die Medizin heute unter „Krankheit“? In: Hoff GM, Klein C, Volkenrandt M. [Hrsg.]: Zwischen Ersatzreligion und neuen Heilserwartungen: Umdeutungen von Gesundheit und Krankheit. Originalausg. Freiburg: Alber, 2010. S.47-64 (Grenzfragen; 33)

Abstracts

2010 wurden 59 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Boztug, Kaan (PD Dr. med.): Molekulare Pädiatrie in der post-genomischen Ära: von der molekularen Genetik und Pathophysiologie zu genterapeutischen Behandlungsstrategien.

Promotionen

Rittner, Rebecca (Dr. med.): Funktionelle und zelluläre Untersuchungen zur Rolle des antiapoptotischen Proteins HAX1.

Jahn, Thomas (Dr. med.): Funktionelle Interaktion zwischen der Rezeptor-Tyrosinkinase Kit und dem Rezeptor für Interleukin-7.

Appaswamy, Giridharan (Dr. rer. nat.): The role of HAX1 in neutrophil homeostasis.

Avedillo, Ines (Dr. rer. nat.): A novel vector for the gene therapy of the Wiskott-Aldrich-Syndrome.

Bulagonda, Pradeep (Dr. rer. nat.): Identification and characterization of HAX1 interacting proteins.

Beime, Jan (Dr. med.): Etablierung eines in vitro-Modells zur mole-

kularen Charakterisierung von HAX1.

Koestner, Wolfgang (Dr. med.): Evaluation of TCR gene therapy in a murine allogeneic AML transplantation model.

Hummel, Olga (Dr. med.): Modulation of TGF- β receptors in AMKL.

Abdollahpour, Hengameh (PhD): Identification and characterization of novel genetic defects in severe congenital neutropenia.

Baumgartner, Sandra (Dr. med.): Nitrostyrol-derivate als potentielle neue Zytostatika in der Therapie von Leukämien? Comet-Assay basierte Untersuchungen zur DNA-schädigenden und pro-apoptischen Wirkung von β -Nitrostyrol.

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.

Stipendien:

Emmrich, Stephan (PhD): Die Bedeutung von miRNAs bei der Entwicklung der Myeloischen Leukämie bei Kindern mit Down Syndrom und der molekularen Regulation der Hämatopoese.

Henke, Kerstin (StrucMed): Funktionelle Charakterisierung von deregulierten microRNAs in akuten myeloischen Leukämien mit MLL-Translokationen.

Gross, Benjamin (PhD): miRNAs and their role in normal and malignant hematopoiesis.

Koch, Mia Lee (Dr. med.): The role of ETS transcription factor Erg in homeostasis of hematopoietic and leukemic stem cells.

Kotlarz, Daniel (Dr. med.): Role adaptor proteins in hematopoiesis.

Maroz, Aliaksandra (PhD): Myeloische Leukämie bei Kindern mit Down Syndrome: Untersuchung des Einflusses von Trisomie 21 und des onkogenen GATA1s in der fetalen Hämatopoese.

Murugan, Dhaarini, (M. Sc.): Pathophysiology of inflammatory bowel disease in children.

Minhas, Ankita, (M. Sc.): Functional analysis of hax1 in animal models.

Rasche, Mareike (StrucMed): Stipendium: Regulation der auf Chromosom 21 codierten Transkriptionsfaktoren und die Effekte auf die Megakaryopoese und Environment.

Raghavan, Veera Thangapandi (PhD): „Functional Genomics“: Discovery of essential oncogenes by RNA interference screening in myeloid leukemia in Down syndrome.

Wissenschaftspreise

Klein, Christoph (Prof. Dr. med.): Gottfried Wilhelm Leibniz-Preis der Deutschen Forschungsgemeinschaft; Care-for-Rare Foundation: Ausgewählter Ort 2010 Initiative „Deutschland - Land der Ideen“.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Christoph Klein (Prof. Dr. med.): 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 Krebs-hilfe, 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. ASH Myeloid Subcommittee Sprecher des Sprecherrates Seltene Erkrankungen (BMBF).

Dirk Reinhardt (Prof. Dr. med.): Gremien: Clinical Trial Committee der ITCC, Scientific Programme Advisory Committee; International Society of Paediatric Oncology (SIOP); Gutachter: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), KiKa (Kinderen Kankervrij) Elternorganisation Niederlande, St. Jude Hospital Memphis-Promotion Associate Professorship, José-Carreras-Leukämienstiftung, Zeitschriften: Editorial Board Member "Pediatric Blood and Cancer"; "Journal of Oncology", Journal of Clinical Oncology, Blood, Leukemia, British Journal of Hematology, Haematologica, Annals of Hematology, Leukemia&Lymphoma, International Journal of Hematology, Pediatric Blood and Cancer, Cancer Research, Zeitschrift für Palliativmedizin, u.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 und Leukämogenese bestimmt. Mitglieder der Abteilung haben auf diesem Gebiet international beachtete Pionierarbeit geleistet. Beispielsweise wurden in Zusammenarbeit mit Prof. Christoph Klein zwei neue Genmutationen identifiziert. Weiter 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 (Sonderforschungsbereich 566), dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (German Network on Congenital Bone Marrow Failure Syndromes) und der Europäischen Union (e-rare) finanziert werden.

Forschungsprojekte

G-CSF-abhängige Phosphorylierung und Deacetylierung von Signalproteinen und Transkriptionsfaktoren in der myeloischen Differenzierung und Leukämogenese

Die Granulopoese wird durch G-CSF gesteuert. Zu den Krankheiten, die einen gestörten G-CSFR-vermittelten Signalweg aufweisen, gehören die schwere angeborene Neutropenie (congenital neutropenia, CN) und akute myeloische Leukämie (AML). CN ist eine Erkrankung der Myelopoese, die durch angeborene Gen-Mutationen (ELA2, HAX1, etc.) verursacht wird und phänotypisch durch einen selektiven Ausreifungsstopp der myeloischen Vorläuferzellen im Knochenmark und eine stark erniedrigte Zahl neutrophiler Granulozyten im Blut gekennzeichnet ist. CN ist ein prä-leukämisches Syndrom mit 20% Risiko eine AML zu entwickeln. Die G-CSFR-abhängigen Signalwege in myeloischen Zellen von CN Patienten und von Patienten mit AML sind stark beeinträchtigt. Die Analyse dieser Signalproteine und Transkriptionsfaktoren in hämatopoetischen Zellen von CN Patienten zeigen die pathomechanistischen Veränderungen der post-transkriptionellen Modifizierung auf und führen zur Identifizierung neuer G-CSFR Signalwege auch in der normalen Myelopoese und AML. Neben der Phosphorylierung rückt zunehmend die Rolle der Acetylierung für die Aktivierung bzw. Deaktivierung zahlreicher Signalmoleküle in den Vordergrund. Inwiefern die Acetylierung von Signalproteinen in der G-CSFR Signalübertragung involviert ist, wurde bisher wenig untersucht. Abhängig von dem Zelltyp, Differenzierungsstadium, Aktivierungsmodus und Aktivierungsstimulus, kann die Acetylierung zu einer Aktivierung oder zu der Inhibition führen.

Wir und andere konnten zeigen, dass Nicotinamid-Phosphoribosyltransferase (Nampt), ein Schlüssel-Enzym in der NAD⁺ Produktion, eine zentrale Rolle in der Regulierung der NAD⁺-abhängigen Protein-Deacetylasen, Sirtuinen (SIRTs), spielt (2,3). Nach der Aktivierung durch NAD⁺, modulieren SIRTs die Deacetylierung zahlreicher Proteine (e.g. myeloische Transkriptionsfaktoren, Tumorsuppressorgene) und Histone und steuern auf solche Weise die Signaltransduktion (2-5). SIRT1 und SIRT2 haben aber auch anti-apoptische Funktionen und eine erhöhte SIRT1 und SIRT2 Expression ist mit einer erhöhten Zahl von Tumoren assoziiert (6). Dies ist mit zB Deacetylierung von Histone, p53, FOXO3a aber auch von Komponenten des Wnt-Signalweges (Dishevelled, APC, GSK3 β , β -catenin) assoziiert (Abb. 1).

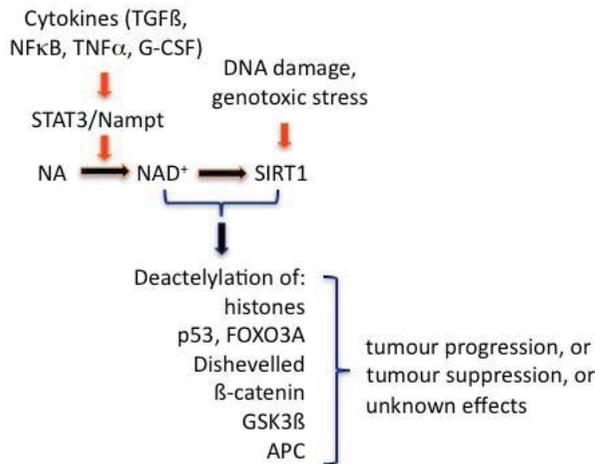


Abb.1: Model of the SIRT1 effects. Stimuli from cytokines as well as genotoxic stress with DNA damage activate Namppt, a key enzyme involved in converting nicotinamide (NA) into NAD⁺, and NAD⁺-dependent SIRT1. SIRT1 protein deacetylase regulates deacetylation of various proteins incl. histones, p53, FOXO3a, components of Wnt signaling (Dishevelled, β-catenin, GSK3β, APC) and by this has an essential impact on transcriptional regulation.

Die leukämischen Blasten von Patienten mit akuten myeloischen Leukämie (AML) weisen eine erhöhte Expression von SIRT1 auf (7) und es wurde gezeigt, dass die Hemmung von Namppt mit dem spezifischen Inhibitor FK866 zur Apoptose von leukämischen Blasten führt (8). Diese Daten deuten auf eine bi-funktionelle Rolle von Namppt/NAD⁺/SIRT1 hin, die von der Dosis von Namppt abhängig ist. CN ist ein pre-leukämisches Syndrom, da mehr als 20% von CN Patienten eine akute myeloische Leukämie (AML) entwickeln (9). Die Pathogenese der malignen Transformation von myeloischen Zellen in CN ist unklar. G-CSF-abhängige Veränderungen im Azetylierungsstatus des Transkriptom in myeloischen Zellen von CN Patienten führen entweder zur Differenzierung, oder zu einer leukämogenen Transformation der Hämatopoese. Dieser Prozess ist vom Ausmaß der Namppt/NAD⁺/SIRT1 induzierten Deazetylierung von Transkriptionsfaktoren oder Tumorsuppressorgenen abhängig.

Wir zeigten, dass LEF-1 Transkriptionsfaktor in Promyelozyten von CN Patienten nicht exprimiert wird, während die LEF-1 Expression in Promyelozyten von gesunden Kontrollpersonen sehr hoch ist (10). Die Regulation der Granulopoese in gesunden Personen geschieht durch die Bindung von LEF-1 an den C/EBPα und ELA2 Promoter (2,10-12). C/EBPα Expression in Promyelozyten von CN Patienten ist ebenfalls stark reduziert (10-12). Die Behandlung mit G-CSF führt zur myeloischen Differenzierung von LEF-1/C/EBPα defizienten hämatopoetischen Zellen von CN Patienten. Grund dafür ist die Hyperaktivierung des Enzyms Nicotinamid-Phosphorybosyltransferase (Namppt) und darauffolgender erhöhter Aktivität von NAD⁺-abhängigen Enzymen SIRT1 und SIRT2 (2). SIRT1 und SIRT2 sind Histon- und Protein-Deacetylasen und wir konnten zeigen, dass sie an myeloisch-spezifischen Transkriptionsfaktoren C/EBPα und C/EBPβ binden und sie aktivieren (2). Namppt/SIRT1/NAD⁺ abhängige Deazetylierung von C/EBPα,β wird in der Myelopoese durch G-CSF aktiviert (2). Die G-CSF-gesteuerte granulozytäre Ausreifung von CN Promyelozyten wird durch SIRT-abhängige Aktivierung von C/EBPβ in Abwesenheit von C/EBPα reguliert (4). Wir konnten zeigen, dass in Blasten von Patienten mit AML SIRT2 stark aktiviert ist. Die Folge dieser Aktivierung auf die Dysregulation des physiologischen Gleichgewichts zwischen Azetylierung und Deazetylierung von myeloisch-spezifischen Faktoren und auf darauffolgende Differenzierung soll weiter untersucht werden.

1. Choudhary, C. et al. 2009. Lysine acetylation targets protein complexes and co-regulates major cellular functions. *Science* 325:834-40.
2. Skokowa, J. et al. 2009. NAMPT is essential for the G-CSF-induced myeloid differentiation via a NAD(+)-sirtuin-1-dependent pathway. *Nat Med* 15:151-158.
3. Imai, S. 2009. Nicotinamide phosphoribosyltransferase (Namtpt): a link between NAD biology, metabolism, and diseases. *Curr Pharm Des* 15:20-8. Review.
4. Brunet, A., et al. 2004. Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science* 303:2011-5.
5. Vaziri, H, et al. 2001. hSIR2 functions as an NAD-dependent p53 deacetylase. *Cell* 107:149-59.
6. Stunkel, W. et al. 2007. Function of the SIRT1 protein deacetylase in cancer. *Biotech J* 2:1360-8.
7. Bradbury, C.A, et al. 2005. Histone deacetylases in acute myeloid leukaemia show a distinctive pattern of expression that changes selectively in response to deacetylase inhibitors. *Leukemia* 19:1751-9.
8. Nahimana, A. et al. 2009. The NAD biosynthesis inhibitor APO866 has potent antitumor activity against hematologic malignancies. *Blood* 113:3276-86.
9. Rosenberg, P.S. et al. 2006. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood* 107:4628-35.
10. Skokowa, J, Cario, G, Uenal, M, Schambach, A, Germeshausen, M, Battmer, K, Zeidler, C, Lehmann, U, Eder, M, Baum, C, Grosschedl, R, Stanulla, M, Scherr, M, Welte, K. 2006. LEF-1 is crucial for neutrophil granulocytopenia and its expression is severely reduced in congenital neutropenia. *Nat Med* 12:1191-7.
11. Skokowa, J, Fobiwe, JP, Dan, L, Thakur, BK, Welte, K. 2009. Neutrophil elastase is severely down-regulated in severe congenital neutropenia independent of ELA2 or HAX1 mutations but dependent on LEF-1. *Blood* 114:3044-51.
12. Skokowa J, Welte K. 2009. Dysregulation of myeloid-specific transcription factors in congenital neutropenia. *Ann N Y Acad Sci* 1176:94-100.

■ Projektleitung: Skokowa, Julia (Dr. med. PhD), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.), Experimentelle Hämatologie Burkhardt, Jannis (Dr. med.), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Grosschedl, Rudolph (Dr. med.), Max Planck Institute of Immunobiology, Department of Cellular and Molecular Immunology Hussein, Kais (Dr. med.), Institut für Pathologie Kreipe, Hans-H. (Prof. Dr. med.), Institut für Pathologie Schambach, Axel (Dr. med.), Experimentelle Hämatologie Tong, Qiang (Prof. Dr. rer. nat.), Children's Nutrition Research Center, Baylor College of Medicine; Förderung: Elternverein Krebskranker Kinder Hannover e.V., Madeleine-Schickedanz-Kinderkrebsstiftung, Deutsche 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

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.); Netzwerkkoordinatorin: Zeidler, Cornelia (Dr. med.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung

Netzwerkkoordination

■ Projektleitung: Welte, Karl (Prof. Dr. med.), Zeidler, Cornelia (Dr. med.); Förderung: BMBF, Netzwerk „Angeborene Störungen der Blutbildung“ (Teilprojekt 1.1)

Zentrale nationale Datenbank

■ Projektleitung: Zeidler, Cornelia (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: Germeshausen, Manuela (Dr. rer. nat.), Ballmaier, Matthias (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: 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 α und potentiell einer leukämischen Transformation

■ Projektleitung: Skokowa, Julia (Dr. med. PhD), Welte, Karl (Prof. Dr. med.), Gupta, Kshama (PhD-Student); 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 Leukämienstiftung 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), Lan Dan (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

Aytekin C, Germeshausen M, Tuygun N, Tanir G, Dogu F, Ikinciogullari A. Eponym. Kostmann disease. *Eur J Pediatr* 2010;169(6):657-660

Aytekin C, Germeshausen M, Tuygun N, Tanir G, Dogu F, Ikinciogullari A. Kostmann disease with developmental delay in three patients. *Eur J Pediatr* 2010;169(6):759-762

Dale DC, Welte K. Cyclic and chronic neutropenia. *Cancer Treat Res* 2011;157:97-108

Ehlers S, Herbst C, Zimmermann M, Scharn N, Germeshausen M, von Neuhoff N, Zwaan CM, Reinhardt K, Hollink IH, Klusmann JH, Lehrnbecher T, Roettgers S, Stary J, Dworzak M, Welte K, Creutzig U, Reinhardt D. Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Treatment of Childhood Acute Myeloid Leukemias That Overexpress the Differentiation-Defective G-CSF Receptor Isoform IV Is Associated With a Higher Incidence of Relapse. *J Clin Oncol* 2010;28(15):2591-2597

Germeshausen M, Zeidler C, Stuhmann M, Lanciotti M, Ballmaier M, Welte K. Digenic mutations in severe congenital neutropenia.

Haematologica 2010;95(7):1207-1210

Hong HS, Eberhard JM, Keudel P, Bollmann BA, Ahmad F, Ballmaier M, Bhatnagar N, Zielinska-Skowronek M, Schmidt RE, Meyer-Olson D. Phenotypically and functionally distinct subsets contribute to the expansion of CD56-/CD16+ natural killer cells in HIV infection. *AIDS* 2010;24(12):1823-1834

Ivanova A, Wuerfel J, Zhang J, Hoffmann O, Ballmaier M, Dame C. Expression pattern of the thrombopoietin receptor (Mpl) in the murine central nervous system. *BMC Dev Biol* 2010;10:77

Koestner W, Hapke M, Herbst J, Klein C, Welte K, Fruehauf J, Flatley A, Vignali DA, Hardtke-Wolenski M, Jaeckel E, Blazar BR, Sauer MG. PD-L1 blockade effectively restores strong graft-versus-leukemia effects without graft-versus-host-disease after delayed adoptive transfer of T cell receptor gene-engineered allogeneic CD8+ T cells. *Blood* 2011;117(3):1030-1041

Rosenberg PS, Zeidler C, Bolyard AA, Alter BP, Bonilla MA, Boxer LA, Dror Y, Kinsey S, Link DC, Newburger PE, Shimamura A, Welte K, Dale DC. Stable long-term risk of leukaemia in patients with

severe congenital neutropenia maintained on G-CSF therapy. Br J Haematol 2010;150(2):196-199

Savoia A, Germeshausen M, De Rocco D, Henschel B, Kratz CP, Kuhlen M, Rath B, Steuhl KP, Wermes C, Ballmaier M. MYH9-related disease: Report on five German families and description of a novel mutation. Ann Hematol 2010;89(10):1057-1059

Abstracts

2010 wurden 17 Abstracts publiziert.

Promotionen

Fobiwe, John Paul (Dr. med.): Neutrophil elastase is severely down-regulated in severe congenital neutropenia independent of ELA2 or HAX1 mutations but dependent on LEF-1.

Gupta, Kshama (PhD): 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.

Stipendien

Kuznetsova, Inna: Gesellschaft der Freunde der MHH e.V.: Die Rolle von Nicotinamide Phosphoribosyltransferase (Namt)/SIRT2 in „normaler“ und maligner Hämatopoese.

Klimenkova, Olga: MD/PhD-Programm der MHH: NETs formation and mechanisms of leukemogenesis in patients with severe congenital neutropenia.

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 / 532-6750 • E-Mail: wessel.armin@mh-hannover.de • www.kinderkardiologie.mh-hannover.de

Forschungsprofil

Die Klinik für Kinderheilkunde, Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin hat auch im Jahre 2010 klinisch-wissenschaftlich innovative Projekte verfolgt. In der Grundlagenforschung gilt die Arbeitsgruppe „Embryologie und Molekularbiologie der Herzfehler“ mit ihrem Schwerpunkt für in vivo Studien zur Morphogenese, Funktion und Visualisierung des frühen embryonalen Herzens international als führend. Alle Projekte haben zum Ziel unser Verständnis im Hinblick auf die Herzfehlerentstehung in ihren frühesten Phasen zu erweitern, um langfristig Therapiekonzepte zur Verhinderung bzw. frühen Intervention von kongenitalen Vitien zu entwickeln.

Hierzu laufen aktuell folgende Projekte:

- DFG-geförderte Studie „Form follows function“ - Sequentielle Analyse von Form und Funktion des schlagenden frühembryonalen Herzens unter „natürlichen“ experimentellen Bedingungen in einer neuartigen Klimakammer zur Bearbeitung der Hypothese: Primäre Funktionsstörungen des embryonalen Herzens führen zu Herzfehlern
- Weiterentwicklung und Ausbau der bestehenden Klimakammer für verschiedenste Studien zur „Live“-Visualisierung der Herzfehlerentstehung am schlagenden embryonalen Herzen.

Erstellung von digitalen Filmen als Referenz-Katalog der Herzentwicklung am schlagenden Herzen des Hühnerembryos vom frühesten visuellen Stadium (Hamburger-Hamilton 10 (Tag 1)) bis zum voll geformten Herzen (Hamburger-Hamilton 35 (Tag 9))

- Testung und Einsatz eines neuen nicht-invasiven Laser basierten Doppler Systems für Flussuntersuchungen und kardiodynamischen Studien im Hühnerembryo in der schalenlosen Kultur unter „natürlichen“ experimentellen Bedingungen in einer hierzu modifizierten Klimakammer
- Entwicklung und Etablierung einer neuen 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 Physiologie, 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 und Herzen mit Fehlbildungen mittels Mikro-Computertomographie (μ CT)
- Rekonstruktion dreidimensionaler OCT-Datensätze aus ungetriggerten rotatorischen 2D-OCT-Videoaufnahmen

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
- Evaluation der Ultraschalldilutionstechnik zur HZV Bestimmung bei herzkranken Kindern

Forschungsprojekte

Sicherheit in der Infusionstherapie (Arbeitsgruppe Infusionstherapie / Infusionsmanagement in der Intensivmedizin)

In der heutigen Zeit sind die praktizierten Behandlungsverfahren und insbesondere die Therapie schwerkranker Patienten auf der Intensivstation ohne die moderne Infusionstherapie nicht mehr denkbar. Darüber hinaus stellt die stetige Weiterentwicklung der therapeutischen und pflegerischen Behandlung und die damit einhergehende steigende Komplexität der Infusionstherapie auf der Intensivstation sowohl das ärztliche als auch das pflegerische Personal vor Herausforderungen und Probleme. Die Anzahl der dem schwer kranken Patienten zu verabreichenden Medikamente und Infusionslösungen ist im Laufe der Zeit immer größer, die Therapiestandards komplexer und aufwendiger geworden.

Prospektive, randomisierte Studie zur Wirksamkeit von In-line Filtration bei kritisch kranken Kindern

Eine Partikeleinschwemmung über peripher-venöse oder zentral-venöse Zugänge ist ein seit langem bekannter Nebeneffekt der Infusionstherapie. Bereits vor etwa 45 Jahren beschrieben Garvan und Gunner erstmals das Vorhandensein von Partikeln in Infusionslösungen. Unterschiedliche Autoren konnten zeigen, dass im Rahmen der modernen intensiv-medizinischen Therapie, Patienten einer hohen Partikelbelastung durch die Infusionstherapie ausgesetzt werden und die Partikelgrößen dabei zumeist zwischen 2 und 20 µm liegen. Vor allem durch eine hohe Anzahl von Kurzinfusionen und Bolusgaben kann die Partikelbelastung stark ansteigen und Partikelmengen von bis zu 500.000/l Infusionslösung waren nachweisbar. Über das schädigende Potential dieser Partikel und den Einfluss auf die Morbidität und Mortalität von Intensivpatienten lassen sich auf Basis der momentanen Datenlage nur wenig Aussagen treffen. Folgende Wirkungen erscheinen als Schädigungsmechanismen einer Partikeleinschwemmung möglich:

- Imbalance von pro- und antikoagulatorischen Faktoren und Entstehung von Mikrothromben,
- Embolisation, vor allem des pulmonalen Gefäßbettes,
- Störung der Mikrozirkulation und der Integrität des Endothels,
- Kristallisationspunkt für die Entstehung von Granulomen.

Die Möglichkeit der In-line Filtration mit patientennahen, kleinporigen Filtern mit einer Porengröße von 0,2 µm für kristalloide und 1,2 µm für lipidhaltige Lösungen ermöglicht die fast vollständige Elimination dieser Partikel aus dem Infusionsgemisch. In einer elektronenmikroskopischen Voruntersuchung von Filtern nach dem Gebrauch auf unserer Station konnte gezeigt werden, dass trotz stringenter Vorgaben für die Infusionsapplikation eine Partikelbelastung für den Patienten nicht zu vermeiden ist.

Die Hypothese ist, dass über eine Elimination der Partikeleinschwemmung, der Keime und der Endotoxine aus den Infusionsgemischen die Komplikationsrate im Verlauf des Aufenthaltes auf der Intensivstation signifikant reduziert

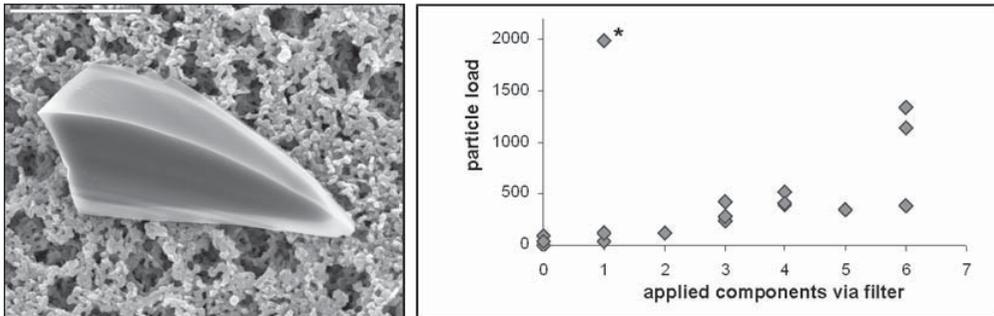


Abb.1: Qualitative und quantitative Auswertung von Filtermembranen nach Gebrauch auf der pädiatrischen Intensivstation im Rahmen einer der Vorstudien mittels Elektronenmikroskopie und Energie-Dispersions-Spektroskopie (Jack et al. Intensive Care Med. 2010; Brent et al. Eur Heart J. 2007 May;28(10))

werden kann. Das primäre Zielkriterium ist, eine signifikante Reduktion der Komplikationsrate, die zurzeit etwa 40% beträgt. Angestrebt wird eine Reduktion um 10 Prozentpunkte auf 30%. Als Komplikationen werden definiert: Sepsis, Systemisches Inflammatorisches Response Syndrom (SIRS), katheterassoziierte Thrombose, Organversagen der Lunge, Niere, Leber und des Kreislaufs. Sekundäre Zielkriterien sind die Verkürzung der stationären Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation bzw. im Krankenhaus und die Beatmungsdauer.

In der planmäßigen Zwischenauswertung nach Rekrutierung von ca. 400 Patienten konnte gezeigt werden, dass durch die Filtration aller Infusionslösungen die Komplikationsrate signifikant reduziert werden konnte. Insbesondere die Rate an SIRS Fällen war signifikant vermindert.

Inkompatibilitäten von parenteral applizierten Medikamenten

Die intensivmedizinische Infusionstherapie umfasst neben Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution auch zahlreiche Medikamentengaben. Im Einsatz sind dabei oftmals Zubereitungen unterschiedlicher Hersteller, in unterschiedlichen Trägerlösungen und Konzentrationen. Teilweise bestehen auch pH-Schwankungen innerhalb verschiedener Chargen eines Produktes. Da viele der zu verabreichenden Medikamente als Dauerinfusion über Perfusoren oder Infusionspumpen gegeben werden, andere wiederum als Einzeldosen appliziert werden müssen, ist hier eine sorgfältige Planung notwendig. In der Praxis werden oftmals mehrere verschiedene Medikamente zeitgleich über ein Lumen zugeführt, deren Vermischung mehr als kritisch zu sehen ist. Es kann dadurch das Problem einer Inkompatibilitätsreaktion auftreten. Inkompatibilitätsreaktionen sind Unverträglichkeiten zwischen Lösungen, die sich als Partikel, Niederschlag, Trübung, Gasbildung oder Farbveränderung visuell bemerkbar machen oder als so genannte larvierte Inkompatibilitäten unsichtbar bleiben.

In dieser Studie wird derzeit die Medikamentenapplikation von 100 Intensivstationpatienten auf mögliche Inkompatibilitätsreaktionen und mögliche Interaktionen untersucht. Es soll ermittelt werden, zu wie vielen Inkompatibilitätsreaktionen es pro Patient innerhalb von 24 Stunden kommt, und wie viele dieser Inkompatibilitätsreaktionen durch ein adäquates Infusionsmanagement vermieden werden können. Ein weiteres Ziel besteht in der Identifizierung von häufigen Inkompatibilitätsreaktionen, hierbei soll auch darauf eingegangen werden, ob solche Reaktionen auch mit wirkstoffgleichen Präparaten auftreten, oder eventuell durch einen Austausch vermieden werden könnten. Die Überprüfung auf Inkompatibilitäten erfolgte mittels des bereits auf dem Server der MHH installierten KIK-Programmes (KIK-Kompatibilität im Katheter).

Wissenschaftliche Begleitung eines neugeschaffenen Ausbildungskonzeptes zur Sicherheit in der Infusionstherapie (Infusionsworkshop)

Die Infusionstherapie ist ein komplexes und fehleranfälliges Gebilde. Es bedarf einer kontinuierlichen Fortbildung des beteiligten ärztlichen und pflegerischen Personals. Hierfür wurde ein Workshop entwickelt, mit der Zielsetzung, Konzepte, Standards (siehe Abbildung 2) und Probleme zu vermitteln, um die Sicherheit der Infusionstherapie zu erhöhen. Der Kurs bietet in verschiedenen Modulen den Teilnehmern (Pflege, Ärzte, Apotheker) die Möglichkeit, die vielschichtigen Probleme der Infusionstherapie und deren mögliche Lösungsstrategien kennen zu lernen und diese auch direkt an Fallbeispielen anzuwenden. Die Module gliedern sich in theoretische Grundlagen, Hardware in der Infusionstherapie, Vascular Access, Software zur Medikamenteninkompatibilität und parenterale Ernährung. Wissenschaftlich wird das Projekt prospektiv begleitet. Das Ziel ist es zu evaluieren, welche der im Kurs vermittelten Inhalte von den Teilnehmern in ihrem Wirkungskreis nach unterschiedlichen Zeiträumen erfolgreich umgesetzt werden konnten.

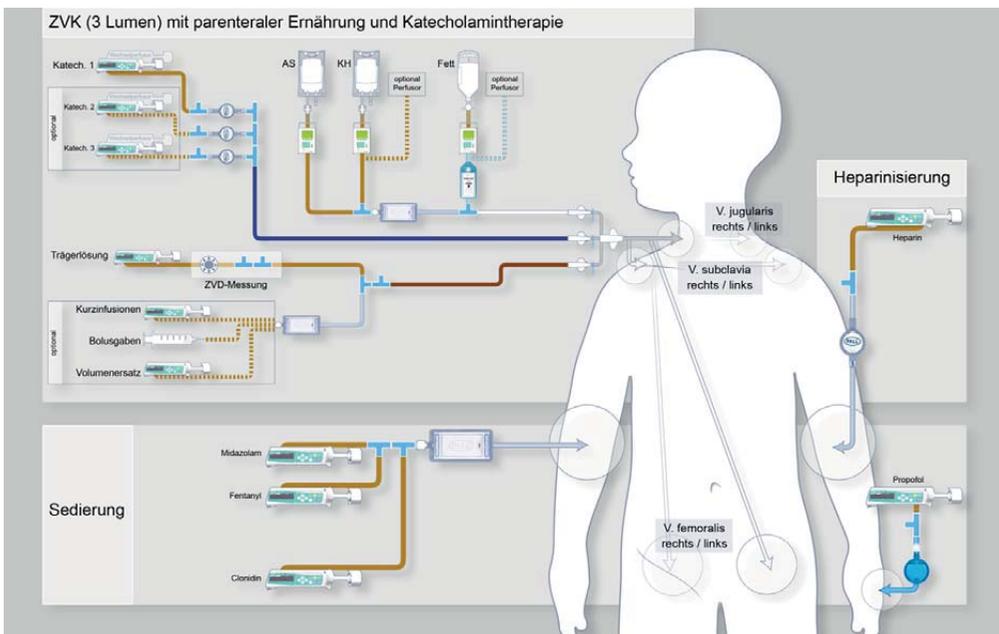


Abb.2: Applikation der Medikamente und Infusionslösungen; Darstellung des entwickelten standardisierten Aufbaus für pädiatrische Intensivpatienten.

■ Projektleitung: Sasse, Michael (Dr. med.), Wessel, Armin (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schröder, Frank (Apotheker für Klinische Pharmazie), Zentrum für Kompatibilitätsforschung und Arzneimittelinformation, Klinikum Bremen Mitte; Förderung: Wirtschaft

Weitere Forschungsprojekte

„Form follows function“ - Sequentielle Analyse von Form und Funktion des schlagenden früh-embryonalen Herzens unter „natürlichen“ experimentellen Bedingungen in einer neuartigen Klimakammer (Grundlagenforschung)

■ 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

Evaluation der Ultraschall-dilutionstechnik zur HZV Bestimmung bei herzkranken Kindern

■ Projektleitung: Wessel, Armin (Prof. Dr.med.); Bertram, Harald (PD. Dr. med.); Böhne, Martin (Dr. med.); Förderung: Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V. (DGPK)

Chronische Rechtsherzinsuffizienz (Klinische Studie)

■ Projektleitung: Wessel, Armin (Prof. Dr.med); Förderung: BMBF

Cardiac Function Under Stress for Early Detection of the Right Ventricular Insufficiency After Repair of Tetralogy of Fallot

■ Projektleitung: Wermter, Burkhard J. (Dr. med.); Kooperationspartner: Kompetenznetz „Angeborene Herzfehler“, Berlin; Förderung: BMBF

Early Re-intervention in Infants and Small Children After Correction of Tetralogy of Fallot

■ Projektleitung: Wermter, Burkhard J. (Dr. med.); Kooperationspartner: Kompetenznetz „Angeborene Herzfehler“, Berlin; Förderung: BMBF

Rotationally acquired 4D optical coherence tomography of embryonic chick hearts using retrospective gating on the common central A-scan (Grundlagenforschung)

■ Projektleitung: Yelbuz, Talat Mesud (Prof. Dr. med.), Happel, Christoph M. (Dr. med., PhD); Kooperationspartner: Ortmaier, Tobias (Prof. Dr.-Ing.), Thommes, Jan (Dipl.-Ing.), Leibniz Universität Hannover, Institut für Mechatronische Systeme; Männer, Jörg (PD Dr. med.), Georg-August-Universität zu Göttingen, Anatomie/Embryologie; Thrane, Lars (M.Sc., PhD, Scientist), Technical University of Denmark, DTU Fotonik, Department of Photonics Engineering.

Non-destructive, high-resolution 3-dimensional visualization of cardiac defects in the chick embryo resembling complex heart defect in humans using micro-computed tomography (Grundlagenforschung)

■ Projektleitung: Yelbuz, Talat Mesud (Prof. Dr. med), Happel, Christoph M. (Dr. med., PhD); Kooperationspartner: Bach, Friedrich-Wilhelm (Prof. Dr.-Ing.), Bormann, Dirk (Dr.-Ing.), Klose, Christian (Dipl.-Ing.), Leibniz Universität Hannover, Institut für Werkstoffkunde; Wienecke, Soenke (Dipl.-Ing.), Leibniz Universität Hannover, Institut für Mehrphasenprozesse; Groos, Stephanie (Dr. med.), Institut für Zellbiologie im Zentrum für Anatomie, MHH; Männer, Jörg (PD Dr. med.), Georg-August-Universität zu Göttingen, Anatomie/Embryologie.

Studien zur Physiologie, Biomechanik und Pumpfunktion des frühembryonalen Herzens unter Einsatz von OCT, Color-Doppler- und M-Mode-OCT sowie videodensitometrischen Verfahren (Grundlagenforschung)

■ Projektleitung: Yelbuz, Talat Mesud (Prof. Dr. med), Happel, Christoph M. (Dr. med., PhD); Kooperationspartner: Ortmaier, Tobias (Prof. Dr.-Ing.), Thommes, Jan (Dipl.-Ing.), Leibniz Universität Hannover, Institut für Mechatronische Systeme; Männer, Jörg (PD Dr. med.), Georg-August-Universität zu Göttingen, Anatomie/Embryologie; Thrane, Lars (M.Sc., PhD, Scientist), Technical University of Denmark, DTU Fotonik, Department of Photonics Engineering.

Langzeitverlauf bei Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom (Klinische Studie)

■ Projektleitung: Wessel, Armin (Prof. Dr. med); Kooperationspartner: Pankau, Rainer (Prof. Dr. med.), Kinderklinik Walsrode

Transposition der Grossen Arterien: Ist die arterielle Switch-OP der Vorhofumkehr-OP nach zwei Jahrzehnten noch überlegen ? (Klinische Studie)

■ Projektleitung: Wessel, Armin (Prof. Dr. med), Junge, Claudia (Dr. med.); Kooperationspartner: Westhoff-Bleck, Mechthild (Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie, MHH

Originalpublikationen

Bertram H, Pfister ED, Becker T, Schoof S. Transsplenic endovascular therapy of portal vein stenosis and subsequent complete portal vein thrombosis in a 2-year-old child. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21(11):1760-1764

Boethig D, Ernst F, Sarikouch S, Norozi K, Lotz J, Opherk JP, Meister M, Breyman T. Physical stress testing of bovine jugular veins using magnetic resonance imaging, echocardiography and electrical velocimetry. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;10(6):877-83; discussion 883

Engelmann C, Schneider M, Kirschbaum C, Grote G, Dingemann J, Schoof S, Ure BM. Effects of intraoperative breaks on mental and somatic operator fatigue: a randomized clinical trial. *Surg Endosc* 2011;25(4):1245-1250

Happel CM, Klose C, Witton G, Angrisani GL, Wienecke S, Groos S, Bach FW, Bormann D, Männer J, Yelbuz TM. Non-destructive, high-resolution 3-dimensional visualization of a cardiac defect in the chick embryo resembling complex heart defect in humans using micro-computed tomography: double outlet right ventricle with left juxtaposition of atrial appendages. *Circulation* 2010;122(22):e561-4

Happle C, Hartmann C, Jack T, Boehne M, Bertram H, Wessel A, Schoof S. Fulminant arterial thrombosis leading to amputation of forearm in a 16-year-old girl - Disastrous combination of diabetes mellitus, factor V Leiden mutation and oral contraception. *Thromb Haemost* 2010;103(5):1104-1105

Jack T, Brent BE, Boehne M, Muller M, Sewald K, Braun A, Wessel A, Sasse M. Analysis of particulate contaminations of infusion solutions in a pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 2010;36(4):707-711

Manner J, Wessel A, Yelbuz TM. How does the tubular embryonic heart work? Looking for the physical mechanism generating unidirectional blood flow in the valveless embryonic heart tube. *Dev Dyn* 2010;239(4):1035-1046

Ono M, Goerler H, Bertram H, Breyman T. Regression of marked myocardial sinusoids associated with hypoplastic left heart syndrome during staged Fontan approach. *Ann Thorac Surg* 2010;90(3):1007-1009

Schoof S, Bertram H, Hohmann D, Jack T, Wessel A, Yelbuz TM. Takotsubo cardiomyopathy in a 2-year-old girl: 3-dimensional visualization of reversible left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(3):e5

Tutarel O, Meyer GP, Bertram H, Wessel A, Schieffer B, Westhoff-Bleck M. Safety and efficiency of chronic ACE inhibition in symp-

tomatic heart failure patients with a systemic right ventricle. *Int J Cardiol* 2010;DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.08.068

Wessel A, Harms K, Norozi K. Long-term follow-up of pseudoinfarction pattern in two children. *Clin Res Cardiol* 2010;DOI : 10.1007/s00392-010-0267-y

Wessels K, Bohnhorst B, Luhmer I, Morlot S, Bohring A, Jonasson J, Epplen JT, Gadzicki D, Glaser S, Göhring G, Mälzer M, Hein A, Arslan-Kirchner M, Stuhmann M, Schmidtke J, Pabst B. Novel CHD7 mutations contributing to the mutation spectrum in patients with CHARGE syndrome. *Eur J Med Genet* 2010;53(5):280-285

Westhoff-Bleck M, Girke S, Breyman T, Lotz J, Pertschy S, Tutarel O, Roentgen P, Bertram H, Wessel A, Schieffer B, Meyer GP. Pulmonary valve replacement in chronic pulmonary regurgitation in adults with congenital heart disease: Impact of preoperative QRS-duration and NT-proBNP levels on postoperative right ventricular function. *Int J Cardiol* 2010;DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.05.064

Übersichtsarbeiten

Engberding R, Stollberger C, Ong P, Yelbuz TM, Gerecke BJ, Breithardt G. Isolated non-compaction cardiomyopathy. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(12):206-213

Schäfer A, Bertram H. Kathetergestützte Therapie von Herzklappenfehlern. *Internist (Berl)* 2010;51(12):1480-1491

Buchbeiträge, Monografien

Biban P, Cheron G, Danou F, Draaisma J, Eich C, Fonteyne C, Felix M, Groselj-Grenc M, Hunyadi-Anticevic S, Lauritsen T, Leclerc F, Luciano A, Lopez-Herce J, Maconochie I, Rodriguez-Nunez A, Rajka T, Tits F, Turner N, Wermter B, Zideman D. *European Paediatric Life Support : course manual*. Antwerp: ERC, 2010.

Lopez-Herce J, Maconochie I, Rajka T, Rodriguez-Nunez A, Van de Voorde P, Zideman D, Biban P, Cheron G, Danou F, Dejaeger A, Draaisma J, Esposito T, Felix M, Hunyadi-Anticevic S, Leclerc F, Luciano A, Simpson S, Marcos Alonso S, Pederzini F, Szentirmai C, Tits F, Wermter B. *EPILS European Paediatric Immediate Life Support: course manual*. Edegem: ERC, 2010.

Wessel A. Pädiatrische Intensivmedizin. In: Mau G, Koch HG. [Hrsg.]: *Facharztprüfung Kinder- und Jugendmedizin : 1000 kommentierte Prüfungsfragen*. Stuttgart: Thieme, 2010. S.21-31.

Wessel A. Kardiologie. In: Mau G, Koch HG. [Hrsg.]: *Facharztprüfung Kinder- und Jugendmedizin : 1000 kommentierte Prüfungsfragen*. Stuttgart: Thieme, 2010. S.78-91.

Abstracts

2010 wurden 35 Abstracts publiziert.

Promotionen

Wolters-Liebermann, Susanne (Dr. med.): Endovaskuläre Diagnostik und Therapie von Systemvenenkomplikationen nach pädiatrischer Lebertransplantation - Effektivität und Sicherheit der Katheterintervention.

Forstmeyer, Iris (Dr. med.): Bedeutung von Inflammationssyndromen nach Lebertransplantation im Kindesalter.

Master

Seidemann, Kathrin (PD Dr. med.): Medical Hospital Management.

Böthig, Dietmar (Dr. med., M.Sc.): Werde ich mit meiner Herzklappe Schwierigkeiten bekommen? Berechnung von Komplikations- und Lebenswahrscheinlichkeiten.

Stipendien

Kaddour, Mohammed: DAAD Scholarship for specialized training in Pediatric Cardiology; Stipendium des Syrischen Hochschulministeriums zur Facharztausbildung an der MHH.

Wissenschaftspreise

Happel, Christoph M. (Dr. med., PhD): Finalist: Junger Wissenschaftler „Young Investigator Competition“ auf der 42. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V. (DGPK); High-resolution 3-D imaging of the anatomy of normal and malformed embryonic chick hearts through Micro-Computed Tomography (Micro-CT) of critical point-dried heart specimens.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bertram, Harald (PD Dr. med.): Mitglied der Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V. (DGPK); Mitglied der Arbeitsgemeinschaft „Interventionelle Kinderkardiologie“ der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V. (DGPK).

Böthig, Dietmar (Dr. med.): Mitglied der Arbeitsgruppe für die Chirurgie bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern innerhalb der DGTHG (Deutsche Gesellschaft für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie) und der DGPK (Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V.). Gutachter für: European Journal of Cardiothoracic Surgery, The Thoracic and Cardiovascular Surgeon.

Sasse, Michael (Dr. med.): Sprecher Pädiatrie Deutsche Sepsis Gesellschaft (DSG). Mitglied wissenschaftliches Komitee des DSG Kongresses. Vorsitzender Deutscher Rat für Wiederbelebung im Kindesalter. Vorstandsmitglied des Exekutivkomitees des German Resuscitation Council (GRC). Vorsitzender der Arbeitsgruppe Pädiatrie des GRC. Vorstandsmitglied Deutsche Interdisziplinäre Gesellschaft für Intensivmedizin DIVI. Mitglied Fortbildungskommission. Mitglied wissenschaftliches Komitee des DIVI Kongresses. Mitglied Delphi-Kommission der GNPI. Mitglied der Leitlinienkommission Sepsis im Kindesalter der GNPI.

Wessel, Armin (Prof. Dr. med.): Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V. (DGPK). Mitglied der

Programmkommission der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK). Gutachter der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Gutachter für Jubiläumsfonds der Österreichischen Nationalbank (Institution zur Förderung der Grundlagenforschung in Österreich).

Wermter, Burkhard (Dr. med.): Mitglied der Paediatric Working Group des ERC European Resuscitation Councils. Präsident der Sektion Südtirol-Trentino und Mitglied SESAM (Society in Europe for Simulation Applied to Medicine). Mitglied in der Arbeitsgruppe Low-budget-simulation der WFPICCS World Federation of Pediatric Intensive & Critical Care Societies.

Yelbuz, Talat Mesud (Prof. Dr. med.): Gutachter der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Gutachter für die Case Western Reserve University (Cleveland, OH, USA) und Oregon Health & Science University (Portland, OR, USA) bei Berufung/Promotion von Fakultätsmitgliedern.

Seidemann, Kathrin (PD Dr. med.): Zertifizierte Ausbilderin EPLS und EPILS des European Resuscitation Council. Mitglied der EPILS-Steuerungsgruppe. Mitglied der nationalen Arbeitsgruppe "Arbeitskreis Kinder-Intensivmedizin (AKKI)", Studienbeauftragte für AKKI-Studien an der MHH. Leiterin des Kooperationsprojektes der MHH mit dem Karapitiya-Krankenhaus in Galle/Sri Lanka zum Aufbau der pädiatrischen Intensivmedizin in Sri Lanka.

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 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

Analyse der ATP7B mRNA Expression im Lebergewebe zur Verbesserung der Primärdiagnose beim M. Wilson

Der M. Wilson gehört mit einer Prävalenz von 1:30.000 und einer Inzidenz von 15-30:1 Millionen zu den seltenen Erkrankungen. Er kann sich, teilweise abhängig vom Lebensalter, durch eine Vielzahl von verschiedenen hepatologischen, neurologischen und psychiatrischen Symptomen manifestieren. Eine Verzögerung der Diagnosestellung birgt das Risiko der Entwicklung einer irreversiblen Leberzirrhose mit Notwendigkeit einer Lebertransplantation, bei rechtzeitigem Therapiebeginn besteht eine exzellente Prognose. Trotz verschiedener klinischer, laborchemischer und molekulargenetischer Parameter ist die Diagnose eines Morbus Wilson- insbesondere im jüngeren Kindesalter- nicht immer zuverlässig zu stellen. So kann Coeruloplasmin als Akute-Phase-Protein falsch positiv sein, eine Erhöhung des Leberkupfers ist auch bei chronischer Cholestase möglich, freies Kupfer wird in größeren Mengen bei hepatozellulärer Nekrose im Rahmen eines akuten Leberversagens freigesetzt. Die autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung beruht auf Mutationen des 21 Exon großen ATP7B Gen auf Chromosom 13. Die genetische Diagnostik wird durch die hohe Anzahl möglicher Mutationen (> 300 bekannt) erschwert. Mittels molekulargenetischer Analyse können aktuell maximal 85% der Mutationen detektiert werden. Das Ziel unserer Untersuchungen ist die Verbesserung dieser diagnostischen Lücke durch Analyse der Genexpression der ATPase 7B.

Wir bestimmten in Leberbiopsien von Kindern und Jugendlichen mit M. Wilson die ATP7B Expression. Nach Etablierung der Primer wurde dazu aus den tiefgefrorenen Leberproben RNA unter Verwendung von Trizol (Fa. Invitron) und Aufreinigung über eine säulengestützte Silicamembran (RNeasy Kit, Fa. Quiagen) extrahiert. Die Quantifizierung der Expression erfolgte nach Umschreiben in cDNA und anschließender Analyse mittels LightCycler 1.0 (Roche). Die FRET Sonden und Primer zum Nachweis der ATPase 7B wurden durch die Fa. TIB MOLBIOL synthetisiert. Als Housekeeping-Gen wurde das Gen für das TATA-Box-Bindeprotein (TBP) verwendet.

Wir analysierten die RNA Expression in 15 Leberbiopsien von Kindern und Jugendlichen mit M. Wilson. Das Normalisierte Verhältnis der Expression ATP7B/TBP betrug 1,54 (Range 0,45 bis 4,31). Im Anschluss verglichen wir diese Ergebnisse mit dem ATP7B Expressionslevel in 25 Biopsien aus humanen Leberzelllinien bzw. von nicht an M. Wilson

erkrankten erwachsenen Patienten (Kontrollgruppe). Im Lebergewebe der Wilsonpatienten war die ATP7B-Expression statistisch signifikant geringer als die im Kontrollgewebe mit 6,14 (Range 3,06-12,0). Bisher war unklar ob es eine Abhängigkeit der ATP7B Expression vom Patientenalter oder ein Zusammenhang zur chronischen Cholestase gibt. Wir analysierten daher in einer weiteren Untersuchung die ATP7B Genexpression mit 12 Leberbiopsien altersgemachter, chronisch cholestatischer Kinder mit Gallengangatresie. Das Expressionslevel von ATP7B war bei den Gallengangatresieproben mit 4,39 (Range 3,31-18,53) ebenfalls signifikant höher. Mit dieser Untersuchung wiesen wir erstmals einen signifikanten Unterschied im Expressionslevel von ATP7B zwischen Morbus Wilson Patienten und einer nicht daran erkrankten Kontrollgruppe nach. Auf dieser Basis lässt sich eine völlig neue Diagnosemethode für den Morbus Wilson etablieren.

■ Projektleitung: Pfister, Eva-Doreen (Dr. med.), von Neuhoff, Nils (Dr. rer. nat., IZMP), Stalke, Amelie, Wittig, Verena (IZMP); Förderung: MHH Familien LOM

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

Immunhistochemie im Leberbiopsat bei M. Wilson

■ Projektleitung: Pfister, Eva (Dr. med), von Neuhoff, Nils (Dr. rer. nat.); Förderung: MHH Familien LOM

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.), Bokisch, Sonja (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

Einfluss einer reduzierten CsA-Dosis in Kombination mit MMF auf die Langzeitnierentransplantatfunktion

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.); Förderung: Roche

Bestimmung CMV- und Adenoviruspezifischer T-Zellen nach pädiatrischer Nierentransplantation

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.), Ahlenstiel, Thurid (Dr. med.); Förderung: 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

Proteomanalyse im Urin als diagnostisches Verfahren bei vesicoureteralem Reflux: Prospektive und retrospektive Studie

■ Projektleitung: Drube, J; Ehrich, Jochen (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

Wachstumshormontherapie bei Kindern mit hypophosphatämischer Rachitis: Eine Multicenterstudie. GENOT 9002-059

■ 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

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

3D sonographic volumetry of transplanted kidneys and left lobe liver split. Evaluation of changes of organ volume after transplantation and correlation to organ function

■ Projektleitung: Franke, Doris (Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation

Differenzierung der Kausalität für einen schlechten Response auf eine Wachstumshormontherapie bei Kindern mit Kleinwuchs

■ Projektleitung: Franke, Doris (Dr. med.); Förderung: Merck Serono

Growth pattern and need for growth hormone therapy in preschool children with CKD

■ Projektleitung: Franke, Doris (Dr. med.); Ehrich, Jochen (Prof. Dr. med.), Zivicnjak, Miroslav (Ph.D.); Förderung: Pfizer Pharma

Wachstum und Entwicklung chronisch kranker Kinder: Einfluss von Frühgeburtlichkeit, Gender und Ätiologie der Erkrankung

■ Projektleitung: Zivicnjak, Miroslav (Ph.D.), Franke, Doris (Dr. med.)

Anthropometrische Untersuchungen vor und nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei Kindern mit Morbus Hurler

■ Projektleitung: Živcinkjak, Miroslav (Ph.D.), Grigull, Lorenz (PD Dr. med.)

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 (Dr. med.); Förderung: Diamed

Urinary proteome analysis to monitor drug induced chronic adverse reactions in pediatric transplant recipients

■ Projektleitung: Drube, Jens; Schiffer, Mario (Prof. Dr. med.); Ehrlich, Jochen (Prof. Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation

Non-invasive identification of transplant glomerulopathy by urinary proteomics

■ Projektleitung: Gwinner, Wilfried (Prof. Dr. med.), Drube, Jens; Schiffer, Mario (Prof. Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation

Predicting the long-term renal function after solid organ transplantatin by urinary proteomics

■ Projektleitung: Drube, Jens, Schiffer, Mario (Prof. Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation

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

Entwicklung eines Informationsmodells für die Dokumentation forschungsrelevanter Daten inkl. Prozessmodell in der päd. Gastroenterologie

■ Projektleitung: Becker, Malte, Migal, Katharina, Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation

Beeinflussung des Energie- und Membranstoffwechsels sowie Proteintraffickings bei M. Niemann-Pick Typ C

■ Projektleitung: Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.), Maalouf, K; Kooperationspartner: Naim H (Biochemie, Tierärztliche Hochschule Hannover); Förderung: Actelion

Lipid composition, Lipid-raft-associated Proteins und Enzyme Trafficking sowie Energiestoffwechsel bei M. Fabry

■ Projektleitung: Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Naim H (Biochemie, Tierärztliche Hochschule Hannover), Chimenti C. (Rom); Förderung: Shire

Junge Erwachsene mit PKU: Alimentäre Defizite, Körperzusammensetzung, neuronale Datenverarbeitung und zerebrale Bildgebung

■ Projektleitung: Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.), Meyer, Uta, Zivicnjak, Miroslav (Ph.D.), Illsinger Sabine (Dr. med.), Goedecke K.; Kooperationspartner: Ding XQ (Neuroradiologie der MHH); Förderung: BMBF

Aminosäuretransport über die Plazenta: Physiologie und Pathophysiologie bei PKU

■ Projektleitung: Das, Anibh M (Prof. Dr. med.); Goedecke, K.; Kooperationspartner: Von Versen-Höynck, F. (Gynäkologie, MHH); Förderung: MetaX-Institut für Ernährung

Diagnostik von Fettsäureoxidationsdefekten aus Blutzellen und Fibroblasten mittels Tandem-MS

■ Projektleitung: Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.), Illsinger, Sabine (Dr. med.); Kooperationspartner: Janzen, N., Sander, J.; Förderung: Screeninglabor Hannover

MODUS: Modulares Schulungsprogramm bei Kindern mit chronischen Erkrankungen - Teilprojekt angeborene Stoffwechselerkrankungen

■ Projektleitung: Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.), Meyer, Uta; Kooperationspartner: Lange, Karin (Prof. Dr. med.), Ernst, Gundula (Dr. med.); Förderung: BMG

Perinatale Infektion und Energiestoffwechsel am Modell kultivierter HUVEC

■ Projektleitung: Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.), Neißer, T.; Förderung: Strucmed-Programm

Neurologische Komplikationen bei Kindern unter Calcineurininhibitor basierter Immunsuppression nach Nieren- und Lebertransplantation

■ Projektleitung: Illsinger Sabine (Dr. med.), Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.), Hartmann, Hans (Dr. med.), Lücke, Thomas (Prof. Dr. med., Uni Bochum); Kooperationspartner: Lanfermann, H. (Neuroradiologie MHH), Jordan, J. (Klinische Pharmakologie MHH), Sander, J. (Screeninglabor Hannover); Förderung: IFB Transplantation (BMBF)

Effekt von Cyclosporin 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 (Prof. Dr. med.), Uni Bochum; Kooperationspartner: Janzen N und Sander J Screeninglabor Hannover); 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.); Förderung: IFB Transplantation (BMBF)

Störungen des Energiestoffwechsels sowie der Fettsäureoxidation einschließlich ATPsynthase Regulation bei Organdysfunktion

■ Projektleitung: Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.), Illsinger, Sabine (Dr. med.), Janzen, N. (Dr. med., Dr. rer. nat.)

Energiestoffwechsel und mitochondriale Membran/Lipidzusammensetzung in Endothelzellen aus Schwangerschaften mit PE-/ HELLP-Syndrom

■ Projektleitung: Illsinger, Sabine (Dr. med.), Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hass, R. (Frauenklinik, MHH), Sander, J., Sander, S., Janzen, N. (Screeninglabor Hannover), Naim, H. (Tierärztliche Hochschule Hannover), Groos, S. (Zellbiologie)

Reifungsprozesse in der Metabolik: Untersuchungen in vivo als auch in vitro

■ Projektleitung: Illsinger, Sabine (Dr. med.), Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Bohnhorst, B. (Neonatalogie, MHH), Sander, J., Janzen, N. (Screeninglabor Hannover)

Neugeborenen-Screening auf Galaktokinase-mangel

■ Projektleitung: Illsinger, Sabine (Dr. med.), Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Sander, J., Janzen, N. (Screeninglabor Hannover), Shin, Y. (Labor für medizinische Genetik München)

Neurologische und psychometrische Folgen bei Kindern mit hämolytisch-urämischem Syndrom

■ Projektleitung: Hartmann, Hans (Dr. med.), Ehrich, Jochen (Prof. Dr. med.)

Neurologische und psychometrische Folgen bei Kindern mit neonatalem Nierenversagen und chronischer Niereninsuffizienz

■ Projektleitung: Hartmann, Hans (Dr. med.), Ehrich, Jochen (Prof. Dr. med.)

Retrospektive Analyse der neurologischen Komorbidität nierentransplantierter Kinder und Jugendlicher

■ Projektleitung: Hartmann, Hans (Dr. med.), Lücke, Thomas (Prof. Dr. med., Uni Bochum), Pape, Lars (Prof. Dr. med.)

Entwicklungsneurologische Untersuchungen bei Kindern mit angeborenen lysosomalen Speichererkrankungen nach Stammzelltransplantation

■ Projektleitung: Hartmann, Hans (Dr. med.), Illsinger, Sabine (Dr. med.), Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.)

Untersuchungen zur pathophysiologischen Bedeutung des NO-Metabolismus bei Kindern und Jugendlichen mit Migräne

■ Projektleitung: Lücke, Thomas (Prof. Dr. med., Uni Bochum), Hartmann, Hans (Dr. med.)

Originalpublikationen

Ahlenstiel T, Pape L, Ehrich JH, Kuhlmann MK. Self-adjustment of phosphate binder dose to meal phosphorus content improves management of hyperphosphataemia in children with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(10):3241-3249

Berding G, Geisler S, Melter M, Marquardt P, Lühr A, Scheller F, Knoop BO, Pfister ED, Pape L, Bischoff L, Knapp WH, Ehrich JH. Estimation of glomerular filtration rate in liver-transplanted children: comparison of simplified procedures using ⁵¹Cr-EDTA and endogenous markers with Sapirstein's method as a reference standard. *Pediatr Transplant* 2010;14(6):786-795

Bohnhorst B, Cech K, Peter C, Doerdelmann M. Oral versus nasal route for placing feeding tubes: no effect on hypoxemia and bradycardia in infants with apnea of prematurity. *Neonatology*

2010;98(2):143-149

Das AM, Lücke T, Meyer U, Hartmann H, Illsinger S. Glycogen storage disease type 1: impact of medium-chain triglycerides on metabolic control and growth. *Ann Nutr Metab* 2010;56(3):225-232

Das AM, Steuerwald U, Illsinger S. Inborn errors of energy metabolism associated with myopathies. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010:340849

Drube J, Zürbig P, Schiffer E, Lau E, Ure B, Glüer S, Kirschstein M, Pape L, Decramer S, Bascands JL, Schanstra JP, Mischak H, Ehrich JH. Urinary proteome analysis identifies infants but not older children requiring pyeloplasty. *Pediatr Nephrol* 2010;25(9):1673-1678

Franke D, Volker S, Haase S, Pavicic L, Querfeld U, Ehrich JHH,

- Zivicnjak M. Prematurity, small for gestational age and perinatal parameters in children with congenital, hereditary and acquired chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010;DOI: 10.1093/ndt/gfq300
- Freier C, Oldhafer M, Offner G, Dorfman S, Kugler C. Impact of computer-based patient education on illness-specific knowledge and renal function in adolescents after renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2010;14(5):596-602
- Goldschmidt I, Pfister ED, Becker M, Häckl S, Bott OJ, Baumann U, Baumann U. Acceptance and Adverse Events of the 2009 H1N1 Vaccination in Immunosuppressed Pediatric Liver Transplant Recipients. *J Pediatr* 2011;158(2):329-333
- Horstmann D, Ehrich JHH, Pape L. Das Lebendniere spendege-spräch im Rahmen der Nierentransplantation: Anregungen und Aspekte hinsichtlich der Durchführung, Fragestellungen, Inhalten und Zielsetzung. *Transplantationsmedizin* 2010;22:214-219
- Illsinger S, Janzen N, Lücke T, Bednarczyk J, Schmidt KH, Hoy L, Sander J, Das AM. Cyclosporine A: impact on mitochondrial function in endothelial cells. *Clin Transplant* 2010;DOI: 10.1111/j.1399-0012.2010.01301.x
- Illsinger S, Janzen N, Sander S, Schmidt KH, Bednarczyk J, Mallunat L, Bode J, Hageböling F, Hoy L, Lücke T, Hass R, Das A. Preeclampsia and HELLP-Syndrome: Impaired Mitochondrial Function in Umbilical Endothelial Cells. *Reprod Sci* 2010;17(3):219-226
- Jansson AF, Sengler C, Kuemmerle-Deschner J, Gruhn B, Kranz AB, Lehmann H, Kleinert D, Pape L, Girschick HJ, Foeldvari I, Haffner D, Haas JP, Moebius D, Foell D, Peitz J, Grote V. B cell depletion for autoimmune diseases in paediatric patients. *Clin Rheumatol* 2011;30(1):87-97
- Janzen N, Sander S, Terhardt M, Das AM, Sass JO, Kraetzner R, Rosevich H, Peter M, Sander J. Rapid quantification of conjugated and unconjugated bile acids and C27 precursors in dried blood spots and small volumes of serum. *J Lipid Res* 2010;51(6):1591-1598
- Kanzelmeyer NK, Ahlenstiel T, Drube J, Froede K, Kreuzer M, Broecker V, Ehrich JH, Melk A, Pape L. Protocol biopsy-driven interventions after pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2010;14(8):1012-1018
- Kranendijk M, Struys EA, van Schaftingen E, Gibson KM, Kanhai WA, van der Knaap MS, Amiel J, Buist NR, Das AM, de Klerk JB, Feigenbaum AS, Grange DK, Hofstede FC, Holme E, Kirk EP, Korman SH, Morava E, Morris A, Smeitink J, Sukhai RN, Vallance H, Jakobs C, Salomons GS. IDH2 mutations in patients with D-2-hydroxyglutaric aciduria. *Science* 2010;330(6002):336
- Kreuzer M, Ahlenstiel T, Kanzelmeyer N, Ehrich JH, Pape L. Management of regional citrate anticoagulation in pediatric high-flux dialysis: activated coagulation time versus post-filter ionized calcium. *Pediatr Nephrol* 2010;25(7):1305-1310
- Kreuzer M, Ahlenstiel T, Kanzelmeyer N, Ehrich JH, Pape L. Regional citrate anticoagulation-a safe and effective procedure in pediatric apheresis therapy. *Pediatr Nephrol* 2010;26(1):127-132
- Kreuzer M, Bonzel KE, Büscher R, Offner G, Ehrich JH, Pape L. Regional citrate anticoagulation is safe in intermittent high-flux haemodialysis treatment of children and adolescents with an increased risk of bleeding. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(10):3337-3342
- Maalouf K, Jia J, Rizk S, Brogden G, Keiser M, Das A, Naim HY. A modified lipid composition in Fabry disease leads to an intracellular block of the detergent-resistant membrane-associated dipeptidyl peptidase IV. *J Inher Metab Dis* 2010;33(4):445-449
- Mischak H, Allmaier G, Apweiler R, Attwood T, Baumann M, Benigni A, Bennett SE, Bischoff R, Bongcam-Rudloff E, Capasso G, Coon JJ, D'Haese P, Dominiczak AF, Dakna M, Dihazi H, Ehrich JH, Fernandez-Llama P, Fliser D, Frokiaer J, Garin J, Girolami M, Hancock WS, Haubitz M, Hochstrasser D, Holman RR, Ioannidis JP, Jankowski J, Julian BA, Klein JB, Kolch W, Luider T, Massy Z, Mattes WB, Molina F, Monsarrat B, Novak J, Peter K, Rossing P, Sanchez-Carbayo M, Schanstra JP, Semmes OJ, Spasovski G, Theodorescu D, Thongboonkerd V, Vanholder R, Veenstra TD, Weissinger E, Yamamoto T, Vlahou A. Recommendations for biomarker identification and qualification in clinical proteomics. *Sci Transl Med* 2010;2(46):46ps42
- Offner G, Olhafer M, Breuch K, John U. Endlich erwachsen: erstes deutsches Transitions-Programm für Adoleszente mit Nierenversagen im Kindesalter. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2010;39(12):473-477
- Pape L, Offner G, Kreuzer M, Froede K, Drube J, Kanzelmeyer N, Ehrich JH, Ahlenstiel T. De novo therapy with everolimus, low-dose ciclosporine A, basiliximab and steroid elimination in pediatric kidney transplantation. *Am J Transplant* 2010;10(10):2349-2354
- Querfeld U, Anarat A, Bayazit AK, Bakkaloglu AS, Bilginer Y, Caliskan S, Civilibal M, Doyon A, Duzova A, Kracht D, Litwin M, Melk A, Mir S, Sözeri B, Shroff R, Zeller R, Wuhl E, Schaefer F, 4C Study Group. The Cardiovascular Comorbidity in Children with Chronic Kidney Disease (4C) study: objectives, design, and methodology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(9):1642-1648
- Sander J, Janzen N, Terhardt M, Sander S, Gökçay G, Demirkol M, Ozer I, Peter M, Das AM. Monitoring tyrosinaemia type I: Blood spot test for nitisinone (NTBC). *Clin Chim Acta* 2011;412(1-2):134-138
- Sokollik C, Brundler MA, Miller C, Thyagarajan MS, Sharif K, Baumann U. Ikterus, Juckreiz und Gallengangerweiterung. *Monatsschr Kinderheilkd* 2010;158(10):924-927
- Wirth S, Schmidt-Choudhury A, Bufler P, Gerner P, Huber W, Lang T, Melter M, Pfister E. Hepatitis-C-virusinfektion bei Kindern und Jugendlichen: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. und der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e. V.. *Monatsschr Kinderheilkd* 2010;158(6):593-596
- Wortmann SB, Kremer BH, Graham A, Willemsen MA, Loupatty FJ, Hogg SL, Engelke UF, Kluijtmans LA, Wanders RJ, Illsinger S, Wilcken B, Cruysberg JR, Das AM, Morava E, Wevers RA. 3-Methylglutaconic aciduria type I redefined: a syndrome with late-onset leukoencephalopathy. *Neurology* 2010;75(12):1079-1083

Zivicnjak M, Schnabel D, Billing H, Staude H, Filler G, Querfeld U, Schumacher M, Pyper A, Schröder C, Brämswig J, Haffner D, Hypophosphatemic Rickets Study Group of the "Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Endokrinologie" and "Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie". Age-related stature and linear body segments in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol* 2011;26(2):223-231

Übersichtsarbeiten

Baumann U, Puls F. Steatosis hepatis - Für den Kinderarzt von Bedeutung? *Monatsschr Kinderheilkd* 2010;158(11):1070-1076

Högler W, Baumann U, Kelly D. Growth and bone health in chronic liver disease and following liver transplantation in children. *Pediatr Endocrinol Rev* 2010;7(3):266-274

Illsinger S, Das AM. Impact of selected inborn errors of metabolism on prenatal and neonatal development. *IUBMB Life* 2010;62(6):403-413

Schönenberger E, Ehrich JH, Haller H, Schiffer M. The podocyte as a direct target of immunosuppressive agents. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(1):18-24

Buchbeiträge, Monografien

Ehrich JHH. Nephrologie in den Tropen. In: Löscher Thomas, Burchard Gerd-Dieter, Lang Werner, Bendick Christoph. [Hrsg.]: Tropenmedizin in Klinik und Praxis : mit Reise- und Migrationsmedizin; 287 Tabellen; [mit Online-Zusatzmaterial]. 4., komplett überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart u.a.: Thieme, 2010. S.142-150

Ehrich JHH. Erkrankung der Nieren und Harnwege. In: Löscher Thomas, Burchard Gerd-Dieter, Lang Werner, Bendick Christoph. [Hrsg.]: Tropenmedizin in Klinik und Praxis : mit Reise- und Migrationsmedizin; 287 Tabellen; [mit Online-Zusatzmaterial]. 4., komplett überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart u.a.: Thieme, 2010. S.56-66

Schmiedel S, Ehrich JHH, Burchard GD. Empfehlungen für Transplantatempfänger und -spender aus den Tropen. In: Löscher Thomas, Burchard Gerd-Dieter, Lang Werner, Bendick Christoph. [Hrsg.]: Tropenmedizin in Klinik und Praxis : mit Reise- und Migrationsmedizin; 287 Tabellen; [mit Online-Zusatzmaterial]. 4., komplett überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart u.a.: Thieme, 2010. S.1057-1059

Abstracts

2010 wurden 58 Abstracts publiziert.

Promotionen

Kreuzer, Martin: Blutungsrisiko und regionale Antikoagulation mit Citrat bei dialysepflichtigen Kindern und Jugendlichen.

Winkel, Stella: Altersabhängige Veränderungen des Wachstums von europäischen Kindern mit Nierenersatztherapie im Vergleich 1985-88 zu 1998-2008.

Wissenschaftspreise

Plonka-Sobota, Marcelina und Harste, Hanna: Helmut Werner Preis der Kinderhilfe Organtransplantation.

Olsson, Karen: Promotionspreis der MHH.

Ahlenstiel, Thurid (Dr. med.): Else Kröner-Fresenius-Presi der Gesellschaft für Päd. Nephrologie.

Ahlenstiel, Thurid (Dr. med.): Young Investigator Award of the American Society of Transplantation.

Ahlenstiel, Thurid (Dr. med.): Best Abstract Travel Grant of the European Renal Association.

Ahlenstiel, Thurid (Dr. med.): Trainee Research Award of the International Pediatric Nephrology Association for the Best Clinical Abstract.

Ahlenstiel, Thurid (Dr. med.); Ehrich, Jochen (Prof. Dr. med.), Pape, Lars (Prof. Dr. med.): Sonderauszeichnung des Wissenschaftlichen Institutes für Nephrologie.

Melk, Anette (Prof. Dr. med.): Jan-Brod Preis der Gesellschaft der Freunde der MHH e.V.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.): Member Hepatology Committee der ESPGHAN.

Pfister, Eva-Doreen (Dr. med.): Mitarbeit bei der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus-Infektion.

Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.): Organisation und Leitung des „Young Investigator Forums“ der ESPGHAN.

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 Neonatologie 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 perinatalen Entwicklung geprägt. Die immunologischen Mechanismen der Entstehung von Toleranz gegenüber Allergenen und die Entwicklung anderer kausaler immunmodulatorisch geprägter Strategien zur Behandlung von Allergien und Asthma sind Schwerpunkte verschiedener Forschergruppen, die an EU, BMBF oder DFG geförderten Forschungsverbänden (teilweise federführend) beteiligt sind. Die Forschergruppen der Klinik sind an verschiedenen genomweiten Assoziationsstudien zur Identifikation von neuen Genen und Genregionen teilweise federführend beteiligt, deren Rolle bei Asthma und Atopie bisher unbekannt waren. 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 einem BMBF geförderten Projekt zu seltenen Erkrankungen experimentelle Untersuchungen zur Zelltherapie bei Lungenerkrankungen des Kindesalters durch. Verschiedene Forscher beschäftigen sich sowohl im Grundlagenforschungsbereich als auch im klinischen Bereich in BMBF Verbänden 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

Untersuchung des B-Zell Kompartimentes bei primären Immundefekten

Primäre Immundefekte sind angeborene Erkrankungen des Immunsystems. Neben einer erhöhten Infektanfälligkeit leiden die Patienten häufig auch, abhängig von dem zugrunde liegenden Immundefekt, an weiteren Symptomen, wie z.B. Autoimmunerkrankungen, Malignomen oder auch Störungen des Skelettes. Derzeit sind über 150 genetisch definierte Immundefekterkrankungen bekannt mit ständig zunehmender Tendenz. Die den Immundefekt verursachende genetische Mutation führt häufig zu einer Störung während der Reifung des Immunsystems. Da die entsprechenden Proteine meist in verschiedenen Zellen exprimiert sind, sind mehrere Zellreihen von dem Defekt betroffen und tragen so zum klinischen Erscheinungsbild der Erkrankung bei. Der Interessenschwerpunkt unserer Forschung liegt in einem besseren Verständnis der Rolle von B Zellen bei primären Immundefekten.

Zunächst haben wir das B-Zell Kompartiment beim Wiskott-Aldrich Syndrom untersucht. Das Wiskott-Aldrich Syndrom (WAS) wurde erstmals 1937 von dem deutschen Kinderarzt Alfred Wiskott in der „Monatsschrift für Kinderheilkunde“ beschrieben. Es folgte ein zweiter Bericht 1954 durch den Niederländer Robert Aldrich. WAS ist eine X-chromosomal vererbte Erkrankung, die durch die klinische Trias rezidivierende Infekte, mikrozytäre Thrombozytopenie und Ekzem gekennzeichnet ist. Daneben leiden die Patienten vermehrt an Autoimmunsymptomen und der Entstehung von Malignomen. Das die Erkrankung verursachende Gen, bzw. Protein wurde 1994 identifiziert und nach dem Immundefekt

Wiskott-Aldrich Syndrom Protein (WASp) genannt. Es spielt eine wichtige Rolle bei der Aktivierung des Zellskelettes und dadurch bei der Signaltransduktion, Migration und Zell-zu-Zell Interaktion. WASp ist in allen hämatopoetischen Zellen exprimiert, einschließlich Thrombozyten, T- und B-Zellen, dendritischen Zellen, Makrophagen und Granulozyten.

Für unsere Untersuchungen haben wir ein Mausmodell verwendet, bei dem WASp genetisch ausgeschaltet wurde. Zunächst haben wir systematisch die Entwicklung der B-Zellen untersucht. Die Entwicklung von B-Zellen beginnt im Knochenmark vom Pro- zum Prä-B-Zellen Stadium und weiter zur immaturren B-Zelle.

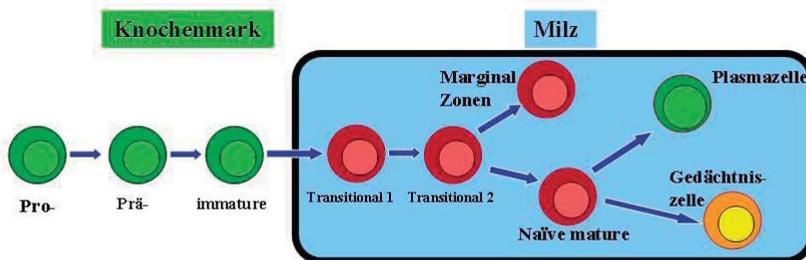


Abbildung 1: B-Zell Entwicklung
Schematische Darstellung der Entwicklung von B-Zellen sowohl in der Maus als auch im Menschen

Abb.1: B-Zell Entwicklung Schematische Darstellung der Entwicklung der B-Zellen sowohl in der Maus als auch im Menschen

Letztere verlassen das Knochenmark und wandern in die Milz, wo sie über verschiedene transitionale Stadien entweder in naive reife oder Marginalzonen B-Zellen differenzieren. Während Marginalzonen B-Zellen dem angeborenen Immunsystem zugeordnet werden, zählen naive reife B-Zellen zum erworbenen Immunsystem. Nach Antigenstimulation über den B-Zell Rezeptor können sich naive reife B- Zellen weiter in Antikörper-produzierende Plasmazellen oder in Gedächtniszellen entwickeln. In der frühen B-Zell Entwicklung fanden sich keine Unterschiede zwischen Wildtyp und WASp-defizienten Mäusen. Bei den reifen B-Zellen fand sich jedoch eine signifikante Verminderung der Marginalzonen B-Zellen. Im nächsten Schritt wurden heterozytote Mäuse untersucht, die sowohl WASp exprimierende als auch WASp defiziente Zellen besitzen. Dabei zeigte sich, dass ab dem späten transitionalen B-Zell Stadium die Wildtyp Zellen signifikant zunehmen: Während im Knochenmark bei etwa 50% der B Zellen WASp nicht exprimiert ist, fanden sich bei den Marginalzonen B-Zellen nur noch ca. 10% WASp-defiziente und 90% Wildtyp B-Zellen. Dies zeigt, dass Wildtyp Zellen gegenüber WASp-defizienten Zellen einen selektiven Vorteil besitzen. Um die Verminderung der Marginalzonen B-Zellen weiter zu untersuchen, wollten wir wissen, ob es eine Störung bei der Bildung dieser Zellen gibt. Dazu wurden in-vivo neugebildete Zellen markiert, indem den Mäusen Bromodeoxyuridin (BrdU) über das Trinkwasser gegeben wurde, welches in die DNS von sich teilenden Zellen eingebaut wird. Unerwarteter weise war die absolute Zahl der neugebildeten Zellen vergleichbar, so dass ein Defekt in der Entwicklung ausgeschlossen werden konnte. Auch im Überleben oder bei der induzierten Apoptose fanden wir keinen Unterschied. Als nächstes analysierten wir daher die Aktivierung von Integrinen. Das sind Moleküle an der Zelloberfläche, die wichtig für die Migration und Adhäsion von Zellen sind. Nach Stimulation der B-Zellen fand sich eine Störung der Aktivierung von Integrinen und Bildung der immunologischen Synapse bei WASp defizienten im Vergleich zu Wildtyp B-Zellen. Aus diesen Ergebnissen haben wir die Schlussfolgerung gezogen, dass WASp zwar keine entscheidende Rolle für die B-Zell Entwicklung, dafür aber für die Positionierung und die Retention in der Marginalzone hat. WASp Defizienz führt daher zu einem Defekt in der Homöostase der B-Zellen. Um zu untersuchen, ob dies auch für den Menschen zutrifft, haben wir B-Zellen im Blut

eines WAS Patienten mit einer reversen Mutation analysiert. Bei einer sogenannten reversen Mutation tritt zusätzlich zur ersten Mutation in einigen Zellen eine zweite auf, die dazu führt, dass WASp wieder exprimiert wird. Ähnlich wie bei heterozygoten Mäusen besitzt der Patient also Zellpopulationen, die WASp exprimieren und solche, denen WASp fehlt. Untersucht man bei diesem Patienten die WASp exprimierenden B-Zellen, so zeigt sich, dass innerhalb der unreifen B-Zellen fast keine WASp exprimierenden Zellen vorhanden sind. Innerhalb der IgM+ Gedächtnis-B-Zellen, die den Marginalzonen B-Zellen der Maus entsprechen, finden sich jedoch über 20% WASp exprimierende Zellen.

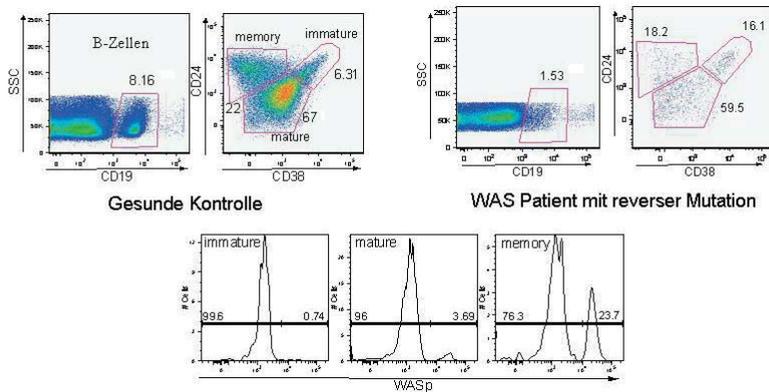


Abb. 2: B-Zell Subpopulationen und WASp Expression bei einem WAS Patienten mit einer reversen Mutation B-Zellen werden mittels Durchflußzytometrie anhand der Expression von CD19 identifiziert und weiter basierend auf CD24 und CD38 Expression in transitionale (immature), reife (mature) und Gedächtnis (memory) B-Zellen unterteilt. Gezeigt ist eine gesunde Kontrollperson (oben) und ein WAS Patient (mitte und unten). Der WAS Patient hat eine reverse Mutation. Zusätzlich zu CD19, CD24 und CD38 wurden die Zellen intrazytoplasmatische auf WASp gefärbt. Es zeigt sich, dass in immatunen Zellen so gut wie keine WASp positiven Zellen zu finden sind. Innerhalb der Gedächtnis-B-Zellen exprimieren jedoch über 20% WASp.

Dieses Ergebnis zeigt, dass es ähnlich wie im Mausmodell zu einer positiven Selektion der Wildtyp Zellen gegenüber den WASp defizienten Zellen kommt.

In einer Follow-up Studie untersuchen wir nun, welche Rolle B-Zellen bei der Pathogenese von Autoimmunität beim Wiskott-Aldrich Syndrom spielen. WASp defiziente Mäuse haben erhöhte Titer an Anti-DNS-Autoantikörpern, zeigen jedoch keinerlei Autoimmunphänomene und haben im Wesentlichen eine normale Lebenserwartung. Um herauszufinden, ob dies durch einen intrinsischen Defekt der B-Zellen verursacht wird, haben wir sogenannte gemischte Knochenmarkschimären generiert, bei denen nur B-Zellen WASp defizient sind und alle übrigen Zellreihen zum überwiegenden Teil WASp exprimieren. Dazu wird Knochenmark von B-Zell defizienten Mäusen mit dem von WASp defizienten oder Wildtyp Mäusen gemischt und in letal bestrahlte, B-Zell defiziente Mäuse transplantiert. Nach der hämatopoetischen Rekonstitution sind alle B-Zellen WASp defizient oder Wildtyp (je nach Spender), wohingegen alle anderen Zellen überwiegend WASp exprimieren.

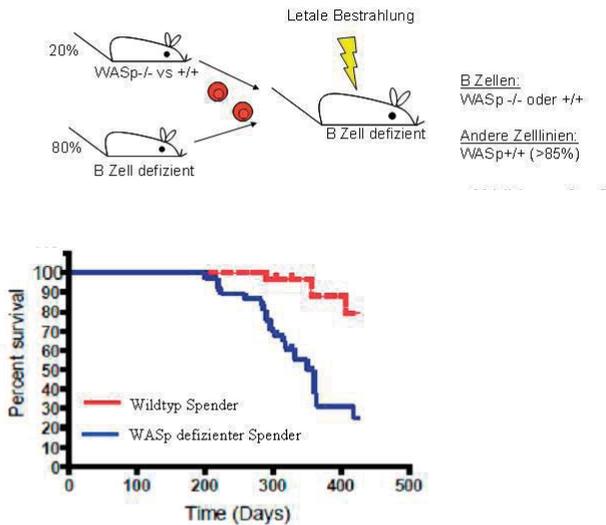


Abb. 3: Generierung von gemischten Knochenmarkschimären und Überleben in diesen Tieren. Oben: Knochenmark von B-Zell defizienten Mäusen (80%) wird mit dem von WAsp defizienten oder Wildtyp Mäusen (20%) gemischt und in letal bestrahlte, B-Zell defiziente Mäuse transplantiert. Nach der hämatopoetischen Rekonstitution sind alle B-Zellen WAsp defizient oder Wildtyp (je nach Spender), wohingegen alle anderen Zellen überwiegend WAsp exprimieren. Unten: Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve der gemischten Knochenmarkschimären zeigt, dass nach etwa einem Jahr nur noch 30% der Empfänger von WAsp defizienten B Zellen leben, wohingegen es in der Kontrollgruppe noch etwa 80% sind.

Wie die WAsp defizienten Mäuse zeigten auch diese gemischten Knochenmarkschimären erhöhte Spiegel an Anti-DNS-Autoantikörpern auf. Dies zeigt, dass die Produktion von Autoantikörpern ein B Zellen intrinsischer Effekt ist. Unerwarteter Weise und im Gegensatz zu den kompletten WAsp defizienten Mäusen, zeigten die gemischten Knochenmarkschimären jedoch eine erhöhte Mortalität. Die weiteren Untersuchungen demonstrierten, dass die Mäuse eine autoimmune Glomerulonephritis entwickeln und letztendlich an Nierenversagen versterben. Unsere Hypothese ist nun, dass WAsp defiziente B-Zellen Autoantikörper produzieren, aber erst durch suffiziente Hilfe durch Wildtyp T-Zellen in der Lage sind, Autoantikörper mit einer hohen Affinität zu generieren, die pathogen sind und eine Glomerulonephritis auslösen. Entsprechend dieser Hypothese ist bei WAS Patienten nach Knochenmarkstransplantation mit einem gemischten Chimärismus (d.h. sie besitzen sowohl WAsp defiziente als auch Wildtyp Zellen) das Auftreten von Autoimmun- Symptomen gehäuft zu beobachten, wie in einer Europäischen Studie gezeigt wurde. Derzeit werden weitere Experimente durchgeführt, um diese Hypothese zu eruieren.

Ein zweiter primärer Immundefekt, den wir in Bezug auf B-Zellen untersucht haben, stellt die Gruppe der Hyper-IgE Syndrome (HIES) dar. HIES sind gekennzeichnet durch ausgesprochen hohe Levels von IgE im Serum, das Auftreten von rezidivierenden Pneumonien häufig mit der Bildung von Pneumatozelen, Hautabszesse durch Staphylococcus aureus, Kandida Infektionen der Schleimhäute, Ekzem und Veränderungen des Skelettes und der Zähne. Vor kurzem wurde eine heterozygote Mutation in STAT3 als Ursache für das autosomal dominante HIES identifiziert. Das autosomal rezessive HIES kann durch eine DOCK8 Mutation verursacht sein, jedoch gibt es weitere HIES mit noch ungeklärter Genetik. Die Expression von STAT3 ist weit verbreitet und nicht nur auf Zellen des Immunsystems beschränkt. Klinische und immunologische Ergebnisse zeigen, dass bei Patienten mit einem durch STAT3 Mutation verursachten HIES sowohl

das angeborene als auch das erworbene Immunsystem beeinträchtigt sein können. Um bei diesen HIES Patienten das B-Zell Kompartiment näher zu untersuchen, haben wir die Komposition der B-Zell Subpopulationen im peripheren Blut, die Expression von BAFF-Rezeptor und BAFF Plasma-Spiegeln sowie die spezifische Antikörperantwort auf ein T-Zell abhängiges Neoantigen in einer großen Gruppe von HIES Patienten untersucht.

25 HIES Patienten mit gesicherter STAT3 Mutation wurden in die Studie eingeschlossen. B-Zell Subpopulationen wurden im peripheren Blut mittels multi-parameter Durchflußzytometrie anhand von zwei verschiedenen Panels bestimmt. Während wir keinen Unterschied in den transitionalen B-Zellen fanden, zeigte sich eine hoch signifikante Verminderung der Gedächtnis-B-Zellen.

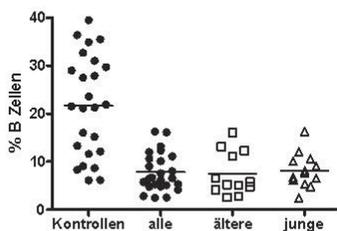


Abb. 4: Gedächtnis-B-Zellen bei HIES Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Die Anzahl der Gedächtnis-B-Zellen wurde bei 25 HIES Patienten und 30 gesunden Kontrollpersonen im peripheren Blut mittels multi-parameter Durchflußzytometrie bestimmt. Die Gruppe der HIES Patienten wurde weiter in ältere (>20 Jahre) und jüngere (3-15 Jahre) Patienten unterteilt. Es zeigt sich eine hoch signifikante Verminderung der Gedächtnis-B-Zellen ($p < 0,000001$).

Dabei waren IgA+ Gedächtnis-B-Zellen am stärksten vermindert, wohingegen IgM+ und IgG+ Gedächtnis-B-Zellen weniger stark vermindert waren. Im Folgenden untersuchten wir das BAFF System. BAFF (B cell activating factor of the TNF family) ist der wichtigste Überlebensfaktor für B-Zellen in der Peripherie. Hohe BAFF Spiegel sind mit Autoimmunität assoziiert, z.B. beim Sjögren Syndrom. Dagegen führt ein Fehlen von BAFF zu einem Block in der B-Zell Entwicklung im transitionalen Stadium, wie in BAFF defizienten Mäusen gezeigt wurde. BAFF bindet unter anderem an BAFF-Rezeptor, der auf der Oberfläche von B-Zellen exprimiert wird. Die Bestimmung von BAFF im Plasma der Patienten mittels ELISA zeigte erhöhte BAFF Spiegel. Dies war unerwartet, da ein erhöhter BAFF Spiegel üblicherweise bei einer Verminderung der B-Zellen auftritt, was bei den HIES Patienten nicht besteht. Die Expression des BAFF-Rezeptors auf der Oberfläche von B-Zellen hingegen war erniedrigt. Wir gehen davon aus, dass durch erhöhte BAFF Spiegel mehr BAFF gebunden wird und zu einer vermehrten Internalisierung und damit Herunterregulation von BAFF-Rezeptor führt. Um die Fähigkeit für T-Zell abhängige Immunantworten zu untersuchen, wurden 6 HIES Patienten mit dem Neoantigen Bacteriophage ϕ X174 immunisiert und die induzierte Antikörperproduktion bestimmt. In 4 von 6 Patienten war die höchste IgM Antwort mehr als zwei Standardabweichungen unterhalb des Kontrollmittelwertes. Abgesehen von zwei Patienten zeigten zudem alle einen Defekt im Klassenwechsel zu IgG. Insgesamt zeigte diese Untersuchung, dass nur einer von sechs Patienten eine normale Immunantwort bilden konnte. Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, dass viele HIES Patienten eine Störung der T-Zell abhängigen Immunantwort sowie eine ausgeprägte Verminderung von Gedächtnis-B-Zellen haben. Das bedeutet für die Behandlung von HIES Patienten, dass eine therapeutische Gabe von Immunglobulinen sinnvoll sein kann.

In weiteren Teilprojekten wird der B-Zellen Phänotyp bei Patienten mit einer Agammaglobulinämie bestimmt. Diese wird in den meisten Fällen durch eine Mutation im btk Gen ausgelöst und führt zu einer drastischen Verminderung bis hin zu einem vollständigen Fehlen von B-Zellen. Außerdem wird das B-Zell Kompartiment bei Patienten mit einem variablen Immundefekt („Common Variable Immunodeficiency“, CVID) untersucht. CVID umfasst eine sehr heterogene Gruppe von Immundefekten, die durch eine Hypogammaglobulinämie und das Fehlen spezifischer Antikörper gekenn-

zeichnet sind. Nur in etwa 10% der Patienten konnte bisher eine genetische Ursache gefunden werden. Ein besseres Verstehen des B-Zell Defektes bei diesen verschiedenen Immundefekten kann letztendlich zu einer Verbesserung der therapeutischen Behandlung dieser Patienten führen.

■ Projektleitung: Almut Meyer-Bahlburg (Dr. med.); Kooperationspartner: Ellen Renner (Dr. med.), von-Haunersches Kinderspital, München; David Rawlings (MD, Prof.), Hans Ochs (Prof. Dr. med), Seattle Children's Hospital, USA; Ulrich Baumann (PD Dr. med.), MHH Hannover; Förderung: Habilitationsstipendium für Wissenschaftlerinnen der MHH (AMB)

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

Effect of long-term inhalative administration of glutathione 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.

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“

Epidemiologische Erhebungen zu Ernährung und körperlichem Status von CF Patienten im Zusammenhang mit körperlicher Aktivität

■ Projektleitung: Junge, Sibylle (Dr. med.); Kooperationspartner: Lothar Stein; Förderung: Abbott Arzneimittel GmbH

Controlled, multicenter trial of hemolysis as diagnostic test for cystic fibrosis

■ Projektleitung: Junge, Sibylle (Dr. med.); Kooperationspartner: Schweiger-Kabesch, Andrea (Dr. med.), Tümmler, Burkhard (Prof. Dr.), Müller, Carsten (Dr. med.), Schulz, Angela (MTA); Förderung: Muko e.V.

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, Göteborg, 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)

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

Studie zur Untersuchung über die zeitliche Dynamik kardiorespiratorischer Ereignisse nach der zweiten Grundimmunisierung bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 g

■ Projektleitung: Bohnhorst, Bettina (PD Dr. med.)

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.)

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); Förderung: NIH

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)

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

Entstehung, Aufrechterhaltung und Verlust von Toleranz gegenüber Allergenen beim Asthma bronchiale

■ Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG (SFB 587) Immunreaktionen der Lunge bei Infektion und Allergie, Projekt B14

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: 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 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

Functional analysis of the neonatal B cell compartment

■ Projektleitung: Meyer-Bahlburg, Almut (Dr. med.); Förderung: Förderung EU Marie-Curie International Re-integration Grant (IRG 256372)

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: Förderung: Fritz Thyssen Stiftung

Das Pseudomonas aeruginosa Pangenom: Bedeutung der Genomdiversität für die bakterielle Pathogenität und die Wirtsantwort bei Atemwegsinfektionen

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Gulbins, Erich (Prof. Dr.med.),

Universitätsklinikum Duisburg - Essen; Goesmann, Alexander (Dr.rer.nat.), Universität Bielefeld; Hecker, Michael (Prof. Dr.rer.nat.), Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald; Förderung: BMBF (Kompetenznetz „Medizinische Infektionsgenomik“)

Die chronischen Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* bei der Mukoviszidose: Mikroevolution des Erregers und genetische Disposition des Wirts

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (SFB 900, Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle, Projekt A2)

Zentrale Einrichtung des SFB für Hochdurchsatzsequenzierung und Bioinformatik

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.med.), Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (SFB 900, Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle, Projekt Z1)

Einrichtung und Etablierung eines Referenzzentrums hinsichtlich Expertise und Kapazität zur Durchführung der funktionellen CFTR-Protein-Analytik

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Förderung: Förderung: Mukoviszidose e.V.

Einrichtung und Etablierung eines Referenzzentrums hinsichtlich Expertise und Kapazität zur Durchführung der funktionellen CFTR-Analytik: NPD, ICM

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Förderung: Mukoviszidose e.V.

Etablierung der Lungenfunktionsmessung (MBW / LCI) ab dem Kleinkindalter an ausgewählten Zentren/ Ambulanzen

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Förderung: Mukoviszidose e.V.

Genetische Modulatoren der Mukoviszidose im Gastrointestinaltrakt

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Förderung: 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)

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.); Kooperationspartner: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.), Sprecher; 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 (HBR5)

Originalpublikationen

Becker KA, Tümmler B, Gulbins E, Grassmé H. Accumulation of ceramide in the trachea and intestine of cystic fibrosis mice causes inflammation and cell death. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;403(3-4):368-374

Behrendt AK, Hansen G. CD27 costimulation is not critical for the development of asthma and respiratory tolerance in a murine model. *Immunol Lett* 2010;133(1):19-27

Bohnhorst B, Cech K, Peter C, Doerdelmann M. Oral versus nasal route for placing feeding tubes: no effect on hypoxemia and bradycardia in infants with apnea of prematurity. *Neonatology* 2010;98(2):143-149

Boneberger A, Radon K, Baer J, Kausel L, Kabesch M, Haider D, Schierl R, von Kries R, Calvo M. Asthma in changing environments-chances and challenges of international research collaborations between South America and Europe-study protocol and description of the data acquisition of a case-control-study. *BMC Pulm Med* 2010;10:43

Chen M, Citil A, McCabe F, Leicht KM, Fiascone J, Dammann CE, Dammann O. Infection, Oxygen, and Immaturity: Interacting Risk Factors for Retinopathy of Prematurity. *Neonatology* 2010;99(2):125-132

Chen ML, Guo L, Smith LE, Dammann CE, Dammann O. High or low oxygen saturation and severe retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Pediatrics* 2010;125(6):e1483-92

Cramer N, Wiehlmann L, Tümmler B. Clonal epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Int J Med Microbiol* 2010;300(8):526-533

Davenport C, Ussery DW, Tümmler B. Comparative genomics of green sulfur bacteria. *Photosynth Res* 2010;104(2-3):137-152

Davenport CF, Tümmler B. Abundant oligonucleotides common to most bacteria. *PLoS One* 2010;5(3):e9841

de Beaucoudrey L, Samarina A, Bustamante J, Cobat A, Boisson-Dupuis S, Feinberg J, Al-Muhsen S, Janniere L, Rose Y, de Suremain M, Kong XF, Filipe-Santos O, Chappier A, Picard C, Fischer A, Dogu F, Ikinociogullari A, Tanir G, Al-Hajjar S, Al-Jumaah S, Frayha HH, AlSum Z, Al-Ajaji S, Alangari A, Al-Ghonaïum A, Adimi P, Mansouri D, Ben-Mustapha I, Yancoski J, Garty BZ, Rodriguez-Gallego C, Caragol I, Kutukculer N, Kumararatne DS, Patel S, Doffinger R, Exley A, Jeppsson O, Reichenbach J, Nadal D, Boyko Y, Pietrucha B, Anderson S, Levin M, Schandene L, Schepers K, Eflira A, Mascart F, Matsuoka M, Sakai T, Siegrist CA, Freceirova K, Bluetters-Sawatzki R, Bernhoft J, Freiherst J, Baumann U, Richter D, Haerynck F, De Baets F, Novelli V, Lammas D, Vermylen C, Tuerlinckx D, Nieuwhof C, Pac M, Haas WH, Muller-Fleckenstein I, Fleckenstein B, Levy J, Raj R, Cohen AC, Lewis DB, Holland SM, Yang KD, Wang X, Wang X, Jiang L, Yang X, Zhu C, Xie Y, Lee PP, Chan KW, Chen TX, Castro G, Natera I, Codoceo A, King A, Bezrodnik L, Di Giovanni D, Gaillard MI, de Moraes-Vasconcelos D, Grumach AS, da Silva Duarte AJ, Aldana R, Espinosa-Rosales FJ, Bejaoui M, Bousfiha AA, Baghdadi JE, Ozbek N, Aksu G, Keser M, Somer A, Hatipoglu N, Aydogmus C, Asilsoy S, Camcioglu Y, Gulle S, Ozgur TT, Ozen M, Oleastro M, Bernasconi A, Mamishi S, Parvaneh N, Rosenzweig S, Barbouche R, Pedraza S, Lau YL, Ehlal MS, Fieschi C, Abel L, Sanal O, Casanova JL. Revisiting human IL-12Rbeta1 deficiency: a survey of 141 patients from 30 countries. *Medicine (Baltimore)* 2010;89(6):381-402

Derichs N, Sanz J, Von Kanel T, Stolpe C, Zapf A, Tümmler B, Galati S, Ballmann M. Intestinal current measurement for diagnostic classification of patients with questionable cystic fibrosis: validation and reference data. *Thorax* 2010;65(7):594-599

Dittrich AM, Krokowski M, Meyer HA, Quarcoo D, Avagyan A, Ahrens B, Kube SM, Witzernath M, Lodenkemper C, Cowland JB, Hamelmann E. Lipocalin2 protects against airway inflammation and hyperresponsiveness in a murine model of allergic airway disease. *Clin Exp Allergy* 2010;40(11):1689-1700

Dutrannoy V, Demuth I, Baumann U, Schindler D, Konrat K, Neitzel

- H, Gillissen-Kaesbach G, Radszewski J, Rothe S, Schellenberger MT, Nurnberg G, Nurnberg P, Teik KW, Nallusamy R, Reis A, Sperling K, Digweed M, Varon R. Clinical variability and novel mutations in the NHEJ1 gene in patients with a Nijmegen breakage syndrome-like phenotype. *Hum Mutat* 2010;31(9):1059-1068
- Ege MJ, Strachan DP, Cookson WO, Moffatt MF, Gut I, Lathrop M, Kabesch M, Genuneit J, Büchele G, Sozanska B, Boznanski A, Cullinan P, Horak E, Bieli C, Braun-Fahrlander C, Heederik D, von Mutius E, GABRIELA Study Group. Gene-environment interaction for childhood asthma and exposure to farming in Central Europe. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(1):138-144.e4
- Ellemunter H, Fuchs SI, Unsinn KM, Freund MC, Waltner-Romen M, Steinkamp G, Gappa M. Sensitivity of Lung Clearance Index and chest computed tomography in early CF lung disease. *Respir Med* 2010;104(12):1834-1842
- Frimmersdorf E, Horatzek S, Pelnikovich A, Wiehlmann L, Schomburg D. How *Pseudomonas aeruginosa* adapts to various environments: a metabolomic approach. *Environ Microbiol* 2010;12(6):1734-1747
- Fuchs SI, Gappa M. Equipment for multiple breath washout. *Eur Respir J* 2010;35(2):458; author reply 458-9
- Fuchs SI, Toussaint S, Edlhaib B, Ballmann M, Gappa M. Short-term effect of physiotherapy on variability of the lung clearance index in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2010;45(3):301-306
- Glas J, Seiderer J, Fischer D, Tengler B, Pfennig S, Wetzke M, Beigel F, Olszak T, Weidinger M, Göke B, Ochsenkühn T, Folwaczny M, Müller-Myhsok B, Diegelmann J, Czamara D, Brand S. Pregnane X receptor (PXR/NR1I2) gene haplotypes modulate susceptibility to inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;DOI: 10.1002/ibd.21562
- Glas J, Seiderer J, Markus C, Pfennig S, Wetzke M, Paschos E, Göke B, Ochsenkühn T, Müller-Myhsok B, Diegelmann J, Roeske D, Brand S. Role of PPAR γ gene variants in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(4):1057-1058
- Glas J, Seiderer J, Tillack C, Paschos E, Wetzke M, Diegelmann J, Czamara D, Brand S. Functional SFTPD gene variants are not associated with susceptibility to inflammatory bowel disease in the German population. *Inflamm Bowel Dis* 2010;DOI: 10.1002/ibd.21500
- Goldschmidt I, Pfister ED, Becker M, Häckl S, Bott OJ, Baumann U, Baumann U. Acceptance and Adverse Events of the 2009 H1N1 Vaccination in Immunosuppressed Pediatric Liver Transplant Recipients. *J Pediatr* 2011;158(2):329-333
- Gulich-Henn J, Wagner V, Thon A, Schober E, Marg W, Kapellen TM, Haberland H, Raile K, Ellard S, Flanagan SE, Hattersley AT, Holl RW. Entities and frequency of neonatal diabetes: data from the diabetes documentation and quality management system (DPV). *Diabet Med* 2010;27(6):709-712
- Hartmann C, Peter C, Hermann E, Ure B, Sedlacek L, Hansen G, Bohnhorst B. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* ventriculitis in a newborn with combined intravenous and intraventricular chloramphenicol. *J Med Microbiol* 2010;59(Pt 11):1371-1374
- Hassan S, Bueter W, Acevedo C, Dammann CE, Dammann O. Simulation of intra-amniotic infection and the fetal inflammatory response in a novel ex-vivo human umbilical cord perfusion model. *Reprod Sci* 2010;17(5):426-433
- Hirche TO, Bradley J, d'Alquen D, De Boeck K, Dembski B, Elborn JS, Gleiber W, Lais C, Malfroot A, Wagner TO, European Centres of Reference Network for Cystic Fibrosis (ECORN-CF) Study Group. Travelling with cystic fibrosis: recommendations for patients and care team members. *J Cyst Fibros* 2010;9(6):385-399
- Jürgens M, Brand S, Laubender RP, Seiderer J, Glas J, Wetzke M, Wagner J, Pfennig S, Tillack C, Beigel F, Weidinger M, Schnitzler F, Kreis ME, Göke B, Lohse P, Herrmann K, Ochsenkühn T. The presence of fistulas and NOD2 homozygosity strongly predict intestinal stenosis in Crohn's disease independent of the IL23R genotype. *J Gastroenterol* 2010;45(7):721-731
- Jürgens M, Laubender RP, Hartl F, Weidinger M, Seiderer J, Wagner J, Wetzke M, Beigel F, Pfennig S, Stallhofer J, Schnitzler F, Tillack C, Lohse P, Göke B, Glas J, Ochsenkühn T, Brand S. Disease activity, ANCA, and IL23R genotype status determine early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2010;105(8):1811-1819
- Kirch W, Gold R, Hensel M, Fasshauer M, Pittrow D, Huscher D, Reiser M, Stangel M, Baumann U, Borte M. Prospektive Versorgungsforschungsstudie zur Therapie mit Immunglobulinen (SIGNS): Rationale, Design und Methodik. *Med Klin (Munich)* 2010;105(9):647-651
- Liu W, Purevdorj E, Zscheppang K, von Mayersbach D, Behrens J, Brinkhaus MJ, Nielsen HC, Schmiel A, Dammann CE. ErbB4 regulates the timely progression of late fetal lung development. *Biochim Biophys Acta* 2010;1803(7):832-839
- Meyer HA, Dittrich AM, Hamelmann E. Different isoforms of glutathione peroxidase cause opposing effects during the development of allergic asthma in mice. *Antioxid Redox Signal* 2011;14(1):169-70; author reply 170-1
- Michel S, Liang L, Depner M, Klopp N, Ruether A, Kumar A, Schedel M, Vogelberg C, von Mutius E, von Berg A, Bufer A, Rietschel E, Heinzmann A, Laub O, Simma B, Frischer T, Genuneit J, Gut IG, Schreiber S, Lathrop M, Illig T, Kabesch M. Unifying Candidate Gene and GWAS Approaches in Asthma. *PLoS One* 2010;5(11):e13894
- Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, von Mutius E, Farrall M, Lathrop M, Cookson WO, GABRIEL Consortium. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med* 2010;363(13):1211-1221
- Müller C, Görler H, Ballmann M, Gottlieb J, Simon AR, Strüber M, Hansen G. Pulmonary retransplantation in paediatric patients: a justified therapeutic option? A single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39(2):201-205

- Pinto LA, Depner M, Klopp N, Illig T, Vogelberg C, von Mutius E, Kabesch M. MMP-9 gene variants increase the risk for non-atopic asthma in children. *Respir Res* 2010;11:23
- Pleickhardt EP, Celandine A, Davis JM, Chen M, Schürmann P, Dörk T, Dammann CE, Dammann O. Neuregulin-1 high-producer genotype is associated with a decreased risk of admission to the neonatal intensive care unit. *Early Hum Dev* 2010;86(5):299-304
- Roduit C, Wohlgensinger J, Frei R, Bitter S, Bieli C, Loeliger S, Buchele G, Riedler J, Dalphin JC, Remes S, Roponen M, Pekkanen J, Kabesch M, Schaub B, von Mutius E, Braun-Fahrlander C, Lauener R, PASTURE Study Group. Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;119:185
- Rohrer TR, Hennes P, Thon A, Dost A, Grabert M, Rami B, Wiegand S, Holl RW, DPV Initiative. Down's syndrome in diabetic patients aged ≤ 20 years: an analysis of metabolic status, glycaemic control and autoimmunity in comparison with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2010;53(6):1070-1075
- Schmiedl A, Kerber-Momot T, Munder A, Pabst R, Tschernig T. Bacterial distribution in lung parenchyma early after pulmonary infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Cell Tissue Res* 2010;342(1):67-73
- Schmiedl A, Krainski J, Schwichtenhövel F, Schade J, Klemann C, Raber KA, Zscheppang K, Beekmann T, Acevedo C, Glaab T, Wedekind D, Pabst R, Von Hörsten S, Stephan M. Reduced airway inflammation in CD26/DPP4-deficient F344 rats is associated with altered recruitment patterns of regulatory T cells and expression of pulmonary surfactant proteins. *Clin Exp Allergy* 2010;40(12):1794-1808
- Schwerk N, Kardorff R. alpha-1-Antitrypsinmangel aus pädiatrischer Sicht. *Pneumologie* 2010;7(5):365-369
- Schwerk N, Rochwalsky U, Brinkmann F, Hansen G. Don't forget other causes of wheeze. ABPA in a boy with asthma. A case report and review of the literature. *Acta Paediatr* 2011;100(2):307-310
- Stanke F, Becker T, Hedtfeld S, Tamm S, Wienker TF, Tümmler B. Hierarchical fine mapping of the cystic fibrosis modifier locus on 19q13 identifies an association with two elements near the genes CEACAM3 and CEACAM6. *Hum Genet* 2010;127(4):383-394
- Stanke F, Becker T, Kumar V, Hedtfeld S, Becker C, Cuppens H, Tamm S, Yarden J, Laabs U, Siebert B, Fernandez L, Macek M Jr, Radjokovic D, Ballmann M, Greipel J, Cassiman JJ, Wienker TF, Tümmler B. Genes that determine immunology and inflammation modify the basic defect of impaired ion conductance in cystic fibrosis epithelia. *J Med Genet* 2011;48(1):24-31
- Stanke F, Davenport C, Hedtfeld S, Tümmler B. Differential decay of parent-of-origin-specific genomic sharing in cystic fibrosis-affected sib pairs maps a paternally imprinted locus to 7q34. *Eur J Hum Genet* 2010;18(5):553-559
- Suttner K, Depner M, Wetzke M, Klopp N, von Mutius E, Illig T, Sparwasser T, Kabesch M. Genetic variants harbored in the forkhead box protein 3 locus increase hay fever risk. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(6):1395-1399
- Turowski C, Leonhardt J, Teichmann B, Heim A, Baumann U, Kuebler JF, Petersen C. Preconceptional oral vaccination prevents experimental biliary atresia in newborn mice. *Eur J Pediatr Surg* 2010;20(3):158-163
- van Barneveld A, Stanke F, Tamm S, Siebert B, Brandes G, Derichs N, Ballmann M, Junge S, Tümmler B. Functional analysis of F508del CFTR in native human colon. *Biochim Biophys Acta* 2010;1802(11):1062-1069
- Warncke K, Frohlich-Reiterer EE, Thon A, Hofer SE, Wiemann D, Holl RW, DPV Initiative of the German Working Group for Pediatric Diabetology, German BMBF Competence Network for Diabetes Mellitus. Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a multicenter analysis of 28,671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes Care* 2010;33(9):2010-2012
- Wessels K, Bohnhorst B, Luhmer I, Morlot S, Bohring A, Jonasson J, Epplen JT, Gadzicki D, Glaser S, Göhring G, Mälzer M, Hein A, Arslan-Kirchner M, Stuhmann M, Schmidtke J, Pabst B. Novel CHD7 mutations contributing to the mutation spectrum in patients with CHARGE syndrome. *Eur J Med Genet* 2010;53(5):280-285
- Wilk E, Witte T, Marquardt N, Hennig C, Hansen G, Schmidt RE, Jacobs R. CD3+CD20+ cells may be an artifact of flow cytometry: comment on the article by Wilk et al (Reply). *Arthritis Rheum* 2010;62(8):2563-2565
- Woellner C, Gertz EM, Schaffer AA, Lagos M, Perro M, Glocker EO, Pietrogrande MC, Cossu F, Franco JL, Matamoros N, Pietrucha B, Heropolitanska-Pliszka E, Yeganeh M, Moin M, Espanol T, Ehl S, Gennery AR, Abinun M, Breborowicz A, Niehues T, Kilic SS, Junker A, Turvey SE, Plebani A, Sanchez B, Garty BZ, Pignata C, Cancrini C, Litzman J, Sanal O, Baumann U, Bacchetta R, Hsu AP, Davis JN, Hammarstrom L, Davies EG, Eren E, Arkwright PD, Moilanen JS, Viemann D, Khan S, Marodi L, Cant AJ, Freeman AF, Puck JM, Holland SM, Grimbacher B. Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2):424-432.e8
- Wöbeling F, Munder A, Stanke F, Tümmler B, Baumann U. Head-Out Spirometry Accurately Monitors the Course of *Pseudomonas aeruginosa* Lung Infection in Mice. *Respiration* 2010;80(4):340-346

Übersichtsarbeiten

- Baumann U, Buchholz B, Königs C. Besonderheiten der Aufklärung und Therapie HIV-positiver Kinder: wenn die Körperpolizei Hilfe braucht. *MMW Fortschr Med* 2010;152(17):40-1, 43-4
- Kabesch M. Novel asthma-associated genes from genome-wide association studies: what is their significance? *Chest* 2010;137(4):909-915
- Kabesch M, Michel S, Tost J. Epigenetic mechanisms and the relationship to childhood asthma. *Eur Respir J* 2010;36(4):950-961
- Tesse R, Pandey RC, Kabesch M. Genetic variations in toll-like

receptor pathway genes influence asthma and atopy. *Allergy* 2011;66(3):307-316

Tesse R, Schieck M, Kabesch M. Asthma and endocrine disorders: Shared mechanisms and genetic pleiotropy. *Mol Cell Endocrinol* 2011;333(2):103-111

Abstracts

2010 wurden 40 Abstracts publiziert.

Master

Ulrike Giese (M.Sc.): Interaction of ErbB4 and TTF-1 in Type II Epithelial Cells and their Effect on Surfactant Protein B Expression.

Stipendien

Melanie Albrecht, (Dr. rer. nat.): Travel grant der EAACI.

Lingner, Sandra, (Dipl. biol.): Teilnahme der Jahrestagung der EAACI.

Wiehlmann, Lutz, (Dr. rer. nat.): NWK (Lichtenberg Stipendium): Metabolic control of virulence of *Pseudomonas aeruginosa*.

Kühne, Kathleen; Graduiertenkolleg 1441: Regulation der allergischen Entzündung in Lunge und Haut.

Bortfeld, Julia: ZIB, Center for Infection Biology, MHH.

Happle, Christine, (Dr. med.): HBRS, Molecular Medicine.

Tesse Riccardina (Dr. med.): ERS Long Term Research Fellowship - as Postdoc holding PhD in Pediatric Oncology, MD degree and Specialization in Pediatrics.

Wissenschaftspreise

Maximilian Schieck: Posterpreis des Exzellenzclusters REBIRTH im Rahmen der 2. jährlichen Tagung des PhDProgramms Regenerative Sciences.

Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.): 1st Paediatric Research Award in Europe, European Respiratory Society 2010: Genetic determinants of asthma and allergy in childhood.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.): Sprecher des Europäischen Graduiertenkollegs, *Pseudomonas*: Pathogenicity and Biotechnology; Mitglied des Editorial Boards von PLoS One, PLoS Pathogens, des Journal of Cystic Fibrosis, Journal of Bacteriology, environmental microbiology und environmental microbiology reports; Gutachter für Organe der Drittmittelförderung (BBRC, BMBF, DFG, EU, ESF, EMBO, INSERM, MIUR/CINECA, MRC, NIH, OECD, German-Israeli Foundation, Schweizerischer Nationalfonds, The Wellcome Trust); 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, Annals of Human Genetics, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Applied and Environmental Microbiology, Archives of Microbiology, Biochimica Biophysica Acta, BMC Bioinformatics, BMC Genetics, BMC Genomics, BMC Medical Genetics, BMC Microbiology, Cellular Microbiology, Clinical Genetics, Current Microbiology, Electrophoresis, environmental microbiology,

European Journal of Clinical Microbiology, FEMS Microbiology Letters, FEMS Microbiology Reviews, Hereditas, Human Genetics, Infection and Immunity, International Journal of Medical Microbiology, JAMA, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Journal of Bacteriology, Journal of Cell Science, Journal of Cell Biology, Journal of Clinical Investigation, Journal of Clinical Microbiology, Journal of Medical Genetics, Journal of Medical Microbiology, Journal of Molecular Biology, Microbes and Infection, Microbiology, Molecular Genetics and Genomics, Molecular Microbiology, New England Journal of Medicine, Pediatric Pulmonology, PLoS One, PLoS Pathogens, Proteomics, Respiration Research, Thorax, Trends in Genetics, Trends in Microbiology.

Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.): Präsident der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie; Sprecher SFB 587; 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; Mitglied im Organizing Committee der jährlichen American Thoracic Society Konferenzen; Mitglied im Kuratorium des Zentrums für Gesundheitsethik an der Evangelischen Akademie Loccum; Gutachter in für Organe der Drittmittelförderung (DFG, BMBF, Wellcome Trust; 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, Allergy.

Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.): Vorstandsmitglied im EU-GABRIEL Konsortium; Koordinator GABRIEL PEDIATRICS; 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; 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, Nature Genetics, PlosOne, Respiratory Research, Thorax.

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.

Patente

Dammann, Christiane E.L. (Prof. Dr. med.): Use of Neuregulin-1 in Reducing Brain Damage; US Patent Application no 12/681, 707.

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 Medizinische Forschungsschwerpunkte in den Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe (LEBAO) sind neben der Stammzellforschung auch das Tissue Engineering und die Entwicklung einer Biohybridlung. Der langjährige Fokus des LEBAOs auf die Gebiete Stammzellforschung und Tissue Engineering war eine entscheidende Grundlage für die erfolgreiche Antragstellung zur Errichtung des Exzellenzclusters „REBIRTH- from Regenerative Biology to Reconstructive Therapy“.

In enger Kooperation zum LEBAO werden in der experimentellen Chirurgie Klein- und Großtierversuche nicht nur zur Erprobung neuer Ansätze regenerativer Therapien durchgeführt, sondern auch Fragestellungen zur Herz- und Gefäßchirurgie, zur Organprotektion und zur Organtransplantation (Schwerpunkt Lungentransplantation) untersucht. Die Forschung der HTTG-Chirurgie innerhalb des Verbundzentrums Crossbit hat stark interdisziplinären Charakter. Hier werden in Zusammenarbeit vor allem mit anderen chirurgischen Disziplinen sowie Naturwissenschaftlern und Ingenieuren der Leibniz-Universität und des Laserzentrums Hannover neuartige Implantate entwickelt und damit verbundene Themenbereiche wie z.B. die Biokompatibilität von Implantaten und die Bildung und Vermeidung von Biofilmen untersucht. Von großer Bedeutung für diesen neuen Forschungsschwerpunkt war im Jahr 2007 die Einrichtung des Sonderforschungsbereiches Transregio-37. Unter dem Stichwort Technologie-Transfer sind außerdem das Kompetenzzentrum „Kardiovaskuläre Implantate“ und das ausgegründete Bioverträglichkeitslabor BioMedimplant zu nennen, die mit einer Reihe von Disziplinen in dem genehmigten (53.4 Mio.) und im Bau befindlichen Niedersächsischen Zentrum für Biomedizintechnik (NZ-BMT) ihre neue Heimat finden werden.

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), Aorten Chirurgie, Vaskuläre und endovaskuläre Gefäßchirurgie, kardiale Elektrophysiologie, Thoraxchirurgie, Herzunterstützungssysteme, Thorakale Organtransplantation und Transplantationsnachsorge sowie Kinderherzchirurgie. Für die Transplantation und unsere extrakorporale Membranoxygenator-Forschung (ECMO) konnte für Patienten mit „end-stage lung disease“ mit der Teilnahme der MHH am „Nationalen Gesundheitsforschungszentrum Lunge“ eine weitere hervorragende Plattform entwickelt werden.

Forschungsprojekte

Entwicklung einer Biohybridlunge

Mit derzeit etwa 9 Millionen Todesfällen jährlich stehen Lungenerkrankungen auf Platz sechs der Todesursachenstatistik der World Health Organization (WHO), aufgrund steigender Tendenzen wird für das Jahr 2030 sogar der dritte Platz in der Todesursachenstatistik erwartet. Derzeit existiert für Patienten mit finalen Lungenerkrankungen keine effektive Therapieoption im Sinne eines dauerhaft einsetzbaren Organersatzverfahrens, wie beispielsweise die Dialyse bei Nierenversagen oder das vollimplantierbare Herzunterstützungssystem bei finaler Herzinsuffizienz. Die nicht-invasive Beatmung, eine Form der Lungenunterstützung, wird bei chronisch kranken Patienten mit prä-terminalen Lungenerkrankungen angewendet, sofern technisch und medizinisch möglich. Dies stellt zwar den Ruhegasaustausch dieser Patienten sicher, schränkt jedoch aufgrund der notwendigen Atemmaske die Lebensqualität erheblich ein.

Als einzig wahre Therapieoption bleibt somit nur die Lungentransplantation, die medizinisch sehr aufwendig und mit einem hohen Risiko für den Patienten verbunden ist. Erschwerend kommt noch hinzu, dass aufgrund der signifikanten Diskrepanz zwischen der Patientenanzahl auf der Warteliste zur Lungentransplantation und den potentiellen Organspendern die Wartelistensterblichkeit etwa 20% während des ersten Jahres und sogar 40% während des zweiten Jahres nach Listung für eine Lungentransplantation beträgt.

Diese Daten verdeutlichen die zwingende Notwendigkeit für die Entwicklung eines dauerhaften Lungenersatzsystems. Die Einsatzmöglichkeiten für ein solches System sind vielfältig. Neben der offensichtlichen Aufgabe bei Patienten mit endgradigem Lungenversagen die Zeit bis zur Transplantation zu überbrücken, könnte das System für Patienten, die für eine Transplantation nicht in Frage kommen, im Sinne einer „Destination Therapy“ eingesetzt werden. Dies bedeutet, dass diese Patienten so lange mit ihrem Unterstützungssystem leben können, bis dieses aufgrund technischer Abnutzung funktionsuntüchtig wird. Dieses Konzept wird in der Herzchirurgie erfolgreich eingesetzt, wobei ein künstliches Herz (Ventricular Assist Device, VAD) implantiert wird, um die körperliche Belastbarkeit und Lebensqualität signifikant zu verbessern. Für Patienten mit Lungenerkrankung hätte diese „Destination Therapy“ den Vorteil, ein weitgehend normales Leben führen zu können und mobil zu bleiben. Langfristig gesehen könnte die Entwicklung eines dauerhaft implantierbaren Systems, welches sowohl das Blut oxygenieren als auch Kohlendioxid aus dem Blut entfernen kann, die Abhängigkeit von verfügbaren Spenderorganen verringern. Eine gute Ausgangsbasis für die Entwicklung eines solchen Systems sind moderne Lungenunterstützungssysteme, wie sie schon jetzt in der Klinik zum Einsatz kommen. Kernstück dieser extrakorporalen Membranoxygenatoren (ECMO) sind die Hohlfasermembranen an denen der Gasaustausch erfolgt. Diese Membranen werden aus einem Polymer (Polymethylpenthen) gefertigt, welcher aufgrund seiner geringen Dichte eine sehr hohe Gasdurchlässigkeit aufweist.



Abb. 1: Patient mit ECMO-System

Solche Membranen aus Hochleistungspolymeren sind seit Jahrzehnten ein unverzichtbares medizinisches Hilfsmittel und werden weltweit in großem Maßstab in medizinischen Geräten eingesetzt. Die Erfahrung aus dem klinischen Einsatz zeigt aber, dass die Verwendung dieser Polymere in Produkten mit blutkontaktierenden Oberflächen zu Komplikationen führt. Das größte Problem ist die geringe Blutkompatibilität der verwendeten Kunststoffe. Beim Kontakt von Blut mit der künstlichen Oberfläche kommt es in mehr oder weniger schneller Abfolge zur Ablagerung von Plasmaproteinen sowie der Aktivierung der Blutgerinnung und damit einhergehender Thrombenbildung. Im Fall moderner Membran-oxygenatoren führen diese Prozesse zu einer deutlichen Abnahme der Leistung der Gasaustauschmembran bis hin zum völligen Versagen des Systems und den daraus resultierenden Konsequenzen für den Patienten.



Abb. 2: Elektronenmikroskopische Aufnahme einer verstopften Membran

Um einen längerfristigen Einsatz dieser Systeme gewährleisten zu können, ist eine Verbesserung der Hämokompatibilität der verwendeten Materialien im Sinne einer Biofunktionalisierung unumgänglich. Ein vielversprechender Ansatz zur Steigerung der Biokompatibilität von künstlichen Oberflächen ist die Besiedlung mit Endothelzellen, die sogenannte Endothelialisierung. Endothelzellen spielen eine wichtige Rolle in der Initiation und Regulation der Blutgerinnungskaskade und können diese über die Expression verschiedener Moleküle (z.B. Tissue Factor, Thrombomodulin) aktiv beeinflussen. Zudem verhindern sie als biologische Barriere den direkten Kontakt von Blut und künstlicher Oberfläche. Ein funktioneller endothelialer Monolayer sollte somit in der Lage sein, den Blutfluss aufrecht zu erhalten, die Thrombusbildung zu verhindern und somit die Kompatibilität der künstlichen Oberfläche deutlich zu verbessern. In klinischen Studien mit Gefäßprothesen und Herzklappen konnte die antithrombogene Wirkung der Endothelialisierung schon mehrfach bestätigt werden.

In einer ersten Studie unserer Arbeitsgruppe wurden sowohl beschichtete (Albumin-Heparin-Coating) als auch unbehandelte Polymethylpenthen (PMP)-Folien (2D-Model) mit humanen Endothelzellen besiedelt. Für die Besiedlung wurden Endothelial Colony Forming Cells (ECFC), auch late Outgrowth Endothelial Cells (OEC) genannt, verwendet. Diese Zellen können sowohl aus dem humanen Nabelschnur- als auch dem peripheren Blut isoliert werden. Die Verwendung dieser Zellen bietet einige für dieses Projekt relevante Vorteile, z.B. leichte Verfügbarkeit, nicht-invasive Isolation (Blutentnahme), gute Expandierbarkeit (große Zellmenge), sowie eine autologe Zellquelle (keine Immunsuppression).

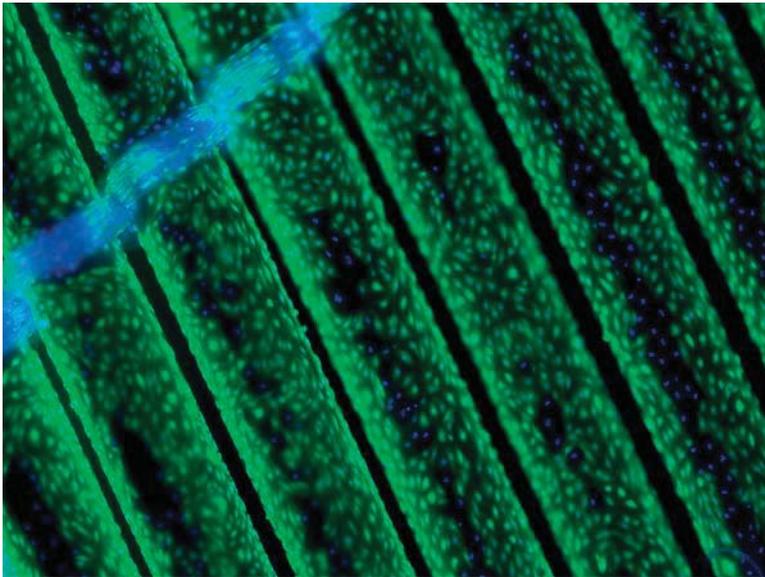


Abb. 3: Mit Endothelzellen besiedelte Hohlfasermembran

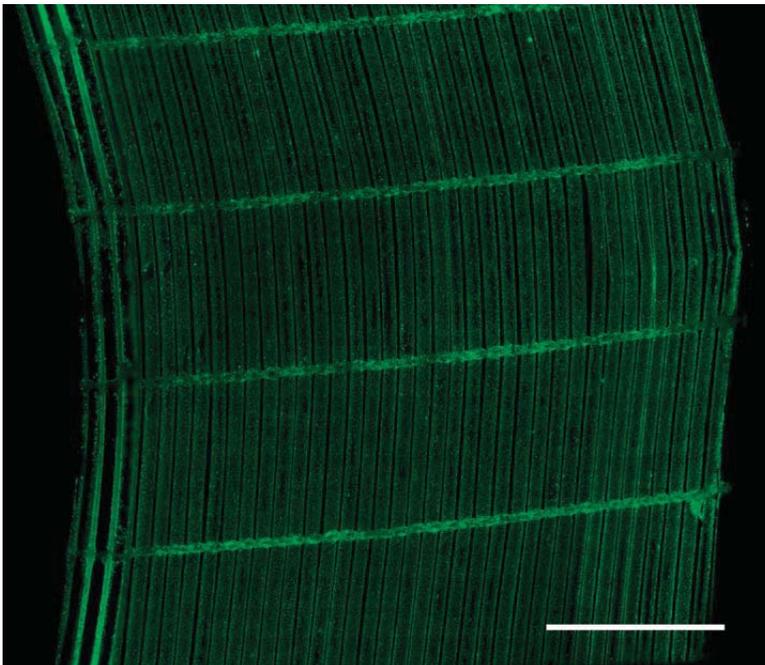


Abb. 4: Übersichtsaufnahme einer besiedelten Hohlfasermembran.

In den Versuchen konnte gezeigt werden, dass durch das Beschichten mit Albumin/Heparin die an sich stark hydrophobe Oberfläche des polymeren Materials für die Zellbesiedlung funktionalisiert werden kann. Auf den beschichteten Folien wurde eine gute Adhäsion und Proliferation der Zellen beobachtet und in ersten Langzeitversuchen konnte die Besied-

lung problemlos für 30 Tage aufrechterhalten werden. Für die gewünschte Funktion als antithrombogene Schutzschicht ist der Aktivierungszustand der Zellen ein wichtiger Punkt. Die molekulare Analyse (qRT-PCR) der Zellen zeigte, dass die Kultivierung der Zellen auf den PMP-Folien keinen nachteiligen Effekt auf die Thrombogenität der Zellen hat. Die Expression relevanter Marker wie ICAM-1, VCAM-1, E-Selectin (Inflammation) bzw. Thrombomodulin und Tissue Factor (Koagulation) wurde durch die Kulturbedingungen nicht beeinflusst. Der antithrombogene Zustand der Zellen konnte darüber hinaus auf funktionaler Ebene mit Thrombozyten- und Leukozyten-Adhäsions Assays bestätigt werden. Weiterhin wurde der Einfluss der Endothelialisierung auf die Gaspermeabilität der PMP-Folien quantifiziert. Dabei konnte kein signifikanter Einfluss der Besiedlung auf den Transfer sowohl von CO₂ als auch O₂ festgestellt werden. Dies ist von entscheidender Relevanz für die Realisierung von endothelialisierten Gasaustauschmembranen.

Diese Ergebnisse konnten in gleicher Weise auch mit PMP-Hohlfasern (3D-Model) bestätigt werden. Für dieses Projekt wurde ein Bioreaktorsystem entwickelt, welches gezielte Untersuchungen zum Verhalten der Endothelzellen (Stabilität, Aktivierung) unter Flussbedingungen, sowie die Optimierung der dynamischen Besiedlung ermöglicht.



Abb. 5: Bioreaktorsystem

Darüber hinaus kann das System über die Hohlfasern mit Gas (O₂, CO₂) perfundiert werden und erlaubt somit Versuche unter „in vivo“ Bedingungen. Die Dimensionierung des Reaktors wurde zudem so gewählt, dass das System auch im Kleintier-Model angewendet werden kann. Fernziel ist ein komplett biofunktionalisiertes System als Implantat für die klinische Anwendung bereit zustellen.

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Hess, Christian (Dr. rer. physiol.); Förderung: DFG-REBIRTH

Weitere Forschungsprojekte

A. Experimentelle Forschung

Alloplastischer Thoraxwandersatz

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Wiegmann, Bettina; Förderung: Covidien Deutschland GmbH

Autologer, vaskularisierter Herzmuskelaersatz

■ Projektleitung: Cebotari, Serghei (Dr. med.), Tudorache, Igor (Dr. med.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Förderung: CORTISS

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

BIOactive highly porous and injectable Scaffolds controlling stem cell recruitment, proliferation and differentiation and enabling angiogenesis for Cardiovascular ENGINEered Tissues (BIOSCENT)

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Gruh, Ina (Dr. rer. nat.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.), Loos, Anneke (Dr. rer. nat.), Schilling, Tobias (Dr. med.), Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.); Förderung: EU-FP7-NMP

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)

Charakterisierung von Empfänger-Immunreaktion, Transplantatüberleben und in vivo Differenzierung nach Transplantation undifferenzierter ES-Zellen (ESCs), ESC-abgeleiteten mesenchymalen Vorläufern und aus ESCs differenzierten Kardiomyozyten in einem murinen Myokardinfarktmodell

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Schwinzer, Reinhard (Prof. Dr. rer. nat.), Kutschka, Ingo (PD Dr. med.); Förderung: DFG

Comparison of the Effectiveness of Various Sealants for Preventing Alveolar Air Leak in an Ex-vivo Lung Model

■ Projektleitung: Ruoyu, Zhang (Dr. med.), Marcus, Krüger (Dr. med.); Förderung: Covidien, NyMed, LaMed u.a.

Construction of cardiac tissue using integrated gene, cell, and tissue engineering technology and its application for the treatment of cardiac failure

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.), Ono, Masamichi; Kooperationspartner: Sawa, Yoshiki (Dr. med.), Osaka University, Japan, Harjula, Ari (Prof. Dr. med.), Kankuri, Esko (Dr. med.), Helsinki University Medical Center, Finnland; Förderung: JSPS, Core-to-Core Program with Germany and Finland 2009-2011

Development of antigen reduced xenogeneic heart valve matrices for tissue engineering purposes

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Förderung: HTTG intern, PhD-Programm „Regenerative Sciences“, StrucMed

Effektivität der Imprägnierung mit Rifampicin, Daptomycin oder Balneocin sowie Bakteriophagen zur Prävention perioperativer Protheseninfektionen Graffitinfektion mit *S. epidermidis*, *S. aureus* und *P. aeruginosa*

■ Projektleitung: Teebken Omke (Prof. Dr. med.), Bisdas, Theodosios (Dr. med.), Beckmann, Erik (Dr. med.), Marsch, Georg, Bagaev, Erik, Burgwitz, Karin; Kooperationspartner: Tsikas, Dimitrios (Prof. Dr. med.), Klinische Pharmakologie; Förderung: BBraun Melsungen, HTTG-intern

Entwicklung einer bioartifiziellen Gefäßprothese auf Basis alloplastischer Matrixstrukturen

■ Projektleitung: Wilhelmi, Mathias (PD Dr. med.); Förderung: DFG (SFB TransRegio 37, Projekt C1)

Entwicklung einer bioartifiziellen Trachea durch Methoden des Tissue Engineering

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Förderung: HTTG intern, PhD-Programm „Regenerative Sciences“, StrucMed

Entwicklung einer Biohybridlung

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina, Hess, Christian (Dr. rer. physiol.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); 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 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 Durchführung von Tests zur Biokompatibilität

■ Projektleitung: Loos, Anneke (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (SFB Transregio 37, Projekt Q2)

Entwicklung und präklinische Testung eines autologisierten, bioartifiziellen Hämodialyse-Shunts

■ Projektleitung: Wilhelmi, Mathias (PD Dr. med.); Förderung: Else Kröner - Fresenius - Stiftung

Evaluation von Nabelschnurblut für die Generierung klinisch nutzbarer induzierter pluripotenter Stammzellen (iPS-Zellen)

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Vita 34 AG/Sächsische Aufbaubank

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: Niehaus, 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 (Dr. med.); Förderung: Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation, Hannover Impuls

Infection resistance of transcutaneous drivelines for ventricular assist devices in a novel in vitro experimental model

■ Projektleitung: Bisdas, Theodosios (Dr. med.), Kühn, Christian (Dr. med.), Meyer, Anna (Dr. med.), Burgwitz, Karin; Förderung: THORATEC

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 (IFB-Tx project 43)

■ Projektleitung: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.), Kutschka, Ingo (PD Dr. med.), Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: IFB-Tx

In vivo Untersuchungen spezifischer Beschichtungstechniken zur Generierung eines bioartifiziellen Hämodialyse-Shunts im Schaf

■ Projektleitung: Wilhelmi, Mathias (PD Dr. med.), Bisdas, Theodosios (Dr. med.), Böer, Ulrike (Dr. rer. nat.); Förderung: HTTG intern

In vivo Untersuchungen zur Prävention von perioperativen Gefäßprotheseninfektionen durch lokale Antibiotikafreisetzung

■ Projektleitung: Kühn, Christian (Dr. med.), Bisdas, Theodosios (Dr. med.), Meyer, Anna (Dr. med.), Marsch, Georg, Mashaqi, Bakr; Förderung: NOVARTIS

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)

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.), Niehaus, Adelheid (Dr. med.); Förderung: DFG

Myokardiales Tissue Engineering; Teilprojekte: TE basierend auf induziert pluripotenten Stammzellen (Maus und Human); Entwicklung und Testung neuartiger Biopolymere für die Verwendung im myokardialen TE; Laser-basierte Bildgebung und Modifikation von bioartifiziellem Gewebe

■ Projektleitung: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH)

Service Unit Biokompatibilität

■ Projektleitung: Loos, Anneke (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH)

Stabilisierende Magnesiumgeflechte zur Unterstützung von kardiovaskulärem Gewebeersatz im Hochdrucksystem

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Schilling, Tobias (Dr. med.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.), Cebotari, Serghei (Dr. med.), Tudorache, Igor (Dr. med.); Förderung: DFG (SFB 599, Projekt R7)

Stammzelldistribution nach intramyokardialer Injektion im Mausmodell

■ Projektleitung: Kutschka, Ingo (PD Dr. med.), Martens, Andreas (Dr. med.), Rojas, Sebastian, Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF (Begleitforschung PERFECT-Studie)

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 (PD Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: DFG (SFB 738, Projekt B03)

Unterauftrag Bioverträglichkeit (BBraun Melsungen AG, Primed Halberstadt Medizintechnik GmbH)

■ Projektleitung: Loos, Anneke (Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF (NanoKomed)

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.), Peterss, Sven (Dr. med.), Hagl, Christian (Prof. 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)

Verbesserung der Blutkompatibilität von künstlichen Gasaustauschmembranen mittels Nanostrukturierung

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Hess, Christian (Dr. rer. physiol.); Förderung: IFB-Tx

Verbundprojekt: QT-Screen RC - Entwicklung eines „high throughput“ Testsystems, basierend auf aus embryonalen Stammzellen von Rhesus Affen generierten Herzmuskelzellen, für das sicherheitspharmakologische Wirkstoffscreening (Teilprojekt A und C)

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF

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: HTTG intern

B. Klinische Forschung

A multi-center, randomized, open-label, parallel group study investigating the renal tolerability, efficacy and safety of a CNI-free regimen (Everolimus and MPA) versus a CNI-regimen with Everolimus in heart transplant recipients. MANDELA - TRIAL

■ Projektleitung: Bara, Christoph (PD Dr. med.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

Acute cerebrovascular events during extracorporeal circulation - a comparison of a new minimized perfusion circuit to standard cardiopulmonary bypass

■ Projektleitung: Kutschka, Ingo (PD Dr. med.); Förderung: Terumo Europe N.V.

Aortokoronare Bypasschirurgie im akuten Myokardinfarkt

■ Projektleitung: Hagl, Christian (Prof. Dr. med.), Khaladj, Nawid (PD Dr. med.), Peterss, Sven (Dr. med.); Förderung: HTTG intern

Cellcept Pharmakokinetik bei Lungentransplantation

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Förderung: Roche

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

Edwards Quick-connect Aortenklappenprothese: phase I

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Shrestha, Malakh (PD Dr. med.); Förderung: Edwards Lifescience

Effects of a controlled exercise training program on exercise capacity, blood lactate concentration and cardiac output in patients after heart transplantation with and without ivabradine

■ Projektleitung: Bara, Christoph (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr. med.), Sportmedizin, MHH; Förderung: HTTG intern

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 GmbH

Einfluss des Erregerspektrums auf den postoperativen Verlauf nach Implantation kryokonservierter humaner Allografts

■ Projektleitung: Teebken, Omke (Prof. Dr. med.), Bisdas, Theodosios (Dr. med.), Pichlmaier, Andreas (Dr. med.); Kooperationspartner: Ott, Ella (Dr. med.), Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH; Förderung: Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation

Entwicklung eines Navigationsmodells auf Basis einer durch Rapid Prototyping erstellten kardialen Oberflächenmaske

■ Projektleitung: Kutschka, Ingo (PD Dr. med.), Martens, Andreas (Dr. med.), Rojas, Sebastian, Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Weidemann, Jürgen (Dr. med.), Radiologie MHH, Leitlof, Rüdiger, Technischer Laborservice; Förderung: Hannover Impuls GmbH, Ideenpreis StartUp-Impuls 2009

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.), Burgwitz, Karin; Kooperationspartner: Firma Molzym; Förderung: Zentrales Innovationsprogramm Mittelstand des Bundesministeriums für Wirtschaft und Technologie (BMWi)

Evaluation of the HeartWare LVAD System for the Treatment of Advanced Heart Failure

■ Projektleitung: Strüber, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: HeartWare, Inc.

Everolimus for the prevention of stenotic microvasculopathy in biopsy after heart transplantation

■ Projektleitung: Bara, Christoph (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Hiemann, Nicola E. (PD Dr. med.), Deutsches Herzzentrum Berlin; Förderung: Novartis Pharma GmbH

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

Individuell adaptierte Chemotherapie bei Bronchialkarzinom - Etablierung einer neuen diagnostischen Methode

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Wiegmann, Bettina; Förderung: GlaxoSmithKline Forschungsstipendium für Klinische Pneumologie, Deutsche Atemwegsliga e.V.

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: Lotz, Joachim (Dr. med.), Universitätsklinikum Göttingen, 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: Miltenyi Biotec

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

Kernspintomographische Untersuchungen der in Moldavien implantierten mitwachsenden Herzklappen in Pulmonalposition

■ Projektleitung: Ciubotaru, Anatol (Prof. Dr. med.), Cebotari, Serghei (Dr. med.), Breyman, Thomas (Dr. med.), Sarikouch, Samir (Dr. med.), Ono, Masamichi, Niehaus, Adelheid (Dr. med.), Böthig, Dietmar (Dr. med.); Förderung: HTTG intern, Verein Kinderherz Hannover

Klinische Studie zur Bewertung eines neuen Miniaturkünstherzsystems

■ Projektleitung: Strüber, Martin (Prof. 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 (Prof. Dr. rer. biol. hum.), Malehsa, Doris (Dr. med.), Bara, Christoph (PD Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Strüber, Martin (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr. med.), Sportmedizin MHH; Förderung: BMBF (IFB), 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: Sarikouch, Samir (Dr. med.); Kooperationspartner: Kühne, Titus (Prof. Dr. med.), Berlin, Gutberlet, Matthias (Prof. Dr. med.), Leipzig, Beerbaum, Philipp (Dr. med.), London; Förderung: Kompetenznetz für Angeborene Herzfehler - BMBF

Medication adherence enhancement in heart transplant recipients: a randomized clinical trial

■ Projektleitung: Kugler, Christiane (Prof. Dr. rer. biol. hum.), Stiefel, Penelope (Dr. med.), Bara, Christoph (PD Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: BMBF (IFB), 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

Optimierung der Versorgung gesundheitlich gefährdeter (vulnerabler) Gruppen von Kindern und Jugendlichen, Versorgungsforschungsstudie in Zusammenarbeit mit der Universität Bayreuth

■ Projektleitung: Breyman, Thomas (Dr. med.), Sarikouch, Samir (Dr. med.), Ono, Masamichi, Böthig, Dietmar (Dr. med.); Förderung: Bundesärztekammer

Perceval S Studie (Sutureless Aortenklappe), Nahtlose Aortenklappe, Phase II & III

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Shrestha, Malakh (PD Dr. med.), Sarikouch, Samir (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: Lotz, Joachim (Prof. Dr. med.), Radiologie Universitätsklinikum Göttingen, Steinhoff, Gustav (Prof. Dr. med.), Herzchirurgie Rostock, Hetzer, Roland (Prof. Dr. Dr. h.c.), Deutsches Herzzentrum Berlin); Förderung: BMBF, Miltenyi Biotec

Pharmacokinetics of Mycophenolate Mofetil in de novo lung allograft recipients

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Förderung: Roche Pharma AG

Präoperative Evaluation der einseitigen Karotisstimulation bei der Therapie des schwer einstellbaren Hypertonus

■ Projektleitung: Pichlmaier, Andreas (Dr. med.); Kooperationspartner: Menne, Jan (PD Dr. med.), Nephrologie, MHH; Förderung: HTTG intern

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.); Förderung: Kooperation mit und Finanzierung durch Altus Klinik Munster

RESTORE II - Relay Endovascular Registry for Thoracic Disease

■ Projektleitung: Teebken, Omke (Prof. Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (PD Dr. med.), Bisdas, Theodosios (Dr. med.), Aper, Thomas (Dr. med.); Förderung: Bolton Medical Inc. USA

Rheos Diastolic Heart Failure Trial: Untersuchung zur Wirksamkeit und Sicherheit des Rheos Baroreflex Activation-Therapy Systems bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz

■ Projektleitung: Pichlmaier, Andreas (Dr. med.), Bara, Christoph (PD Dr. med.); Förderung: CVRx Inc., U.S.A.

Studie zur Beurteilung der endovaskulären Prothese Zenith TX2 TAA mit Pro-Form und des endovaskulären Stents für Dissektionen Zenith -STABLE Study Zenith Dissection Endovascular Clinical Study

■ Projektleitung: Teebken, Omke (Prof. Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (PD Dr. med.), Bisdas, Theodosios (Dr. med.), Aper, Thomas (Dr. med.); Kooperationspartner: Rosenthal, Herbert (Dr. med.), Radiologie, MHH; Förderung: William Cook Europe

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

■ 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 (Prof. Dr. rer. biol. hum.), Sommer, Wiebke, Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: BMBF (IFB), 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

Therapie der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) mit Sildenafil bei Eisenmenger-Syndrom

■ Projektleitung: Bara, Christoph (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Mebus, Siegrun (Dr. med.), Deutsches Herzzentrum München; Förderung: Deutsches Herzzentrum Berlin, Kompetenznetz Angeborene Herzfehler

Transplant 360 Working Group on Adherence improving Outcome Research

■ Projektleitung: Dobbels, Fabienne, Kugler, Christiane (Prof. Dr. rer. biol. hum.), Lennerling, Annette, Drent, Gerda, DeGeest, Sabina (Prof. Dr.); Förderung: Astellas

Triton „Surgical Treatment of Aortic Stenosis with the next Generation Aortic Valve“ Study

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Shrestha, Malakh (PD Dr. med.); Förderung: Edwards Lifescience

Umstellung der Immunsuppression von Cyclosporin A auf Tacrolimus bei kardiovaskulären Risikofaktoren nach Herztransplantation

■ Projektleitung: Bara, Christoph (PD Dr. med.); Förderung: Astellas

VALIANT CAPTIVIA I+II - Medtronic Vascular Post Market Registry of Thoracic Stents (Protokoll Nr. 686/2010)

■ Projektleitung: Teebken, Omke (Prof. Dr. med.); Förderung: Medtronic Inc.

Vaskutek Biovalsalva Conduit, (Klinische Studie, Aortenklappenersatz sowie Ao. Asc.ersatz mittels Biovalsalva conduit)

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Shrestha, Malakh (PD Dr. med.), Pichlmaier, Andreas (Dr. med.); Förderung: Vaskutek GmbH

Vascutek Hybrid Prothese zum simultanen Ersatz des Aortenbogens und der proximalen Ao.desc.

■ Projektleitung: Pichlmaier, Andreas (Dr. med.), Shrestha, Malakh (PD Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: Vascutek GmbH

XOD und SOD Bestimmung der SOD und XOD in verschiedenem Graftmaterial bei Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina; Förderung: Forschungspreis der Stiftung „Der herzkranke Diabetiker“ in der DDS

Zenith TX2 Low-Profile TAA Endovascular Graft Clinical Study 08-017

■ Projektleitung: Teebken, Omke (Prof. Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (PD Dr. med.), Bisdas, Theodosios (Dr. med.), Aper, Thomas (Dr. med.); Kooperationspartner: Rosenthal, Herbert (Dr. med.), Radiologie, MHH; Förderung: William Cook Europe

Originalpublikationen

Bagaev E, Pichlmaier MA, Bisdas T, Wilhelmi MH, Haverich A, Teebken OE. Contralateral Internal Carotid Artery Occlusion Impairs Early But Not 30-Day Stroke Rate Following Carotid Endarterectomy. *Angiology* 2010;61(7):705-710

Bara C, Niehaus M, Ghodsizad A, Akhyari P, Karck M, Ruhparwar A. Echocardiographic detection of cardiac ectopy: a possible alternative to electrophysiological mapping? *Heart Surg Forum* 2010;13(5):E324-7

Baraki H, Al Ahmad A, Sarikouch S, Koigeldiev N, Khaladj N, Hagl C, Pichlmaier M, Haverich A, Shrestha M. The first fifty consecutive Bentall operations with a prefabricated tissue-valved aortic conduit: a single-center experience. *J Heart Valve Dis* 2010;19(3):286-291

Baumgarten A, Wilhelmi M, Ganter M, Rohn K, Mischke R. Changes of platelet function and blood coagulation during short-term storage of CPDA-1-stabilised ovine blood. *Res Vet Sci* 2010;DOI: 10.1016/j.rvsc.2010.08.014

Bekeredjian R, Schilling T, Katus HA, Haverich A. Schwindende Fachgrenzen zwischen Kardiologie und Kardiochirurgie: Status quo. *Chirurg* 2010;81(12):1058-1065

Bisdas S, Seitz O, Middendorp M, Chambron-Pinho N, Bisdas T, Vogl TJ, Hammerstingl R, Ernemann U, Mack MG. An exploratory pilot study into the association between microcirculatory parameters derived by MRI-based pharmacokinetic analysis and glucose utilization estimated by PET-CT imaging in head and neck cancer. *Eur Radiol* 2010;20(10):2358-2366

Bisdas T, Bredt M, Pichlmaier M, Aper T, Wilhelmi M, Bisdas S, Haverich A, Teebken OE. Eight-year experience with cryopreserved arterial homografts for the in situ reconstruction of abdominal aortic infections. *J Vasc Surg* 2010;52(2):323-330

Bisdas T, Paraskevas KI, Pichlmaier M, Wilhelmi M, Haverich A, Teebken OE. Dorsal (posterior) versus medial approach for the surgical repair of popliteal artery aneurysms. *Angiology* 2010;61(3):248-252

Bisdas T, Pichlmaier M, Bisdas S, Haverich A, Teebken OE. Early

neurologic outcome after bovine pericardium versus venous patch angioplasty in 599 patients undergoing carotid endarterectomy. *Vascular* 2010;18(3):147-153

Bisdas T, Pichlmaier M, Rustum S, Wilhelmi M, Shrestha M, Haverich A, Teebken OE. Carotid endarterectomy with or without concomitant aortocoronary bypass in elderly patients: an analysis of 599 procedures. *Int Angiol* 2010;29(1):47-52

Bisdas T, Redwan A, Wilhelmi M, Haverich A, Hagl C, Teebken O, Pichlmaier M. Less-invasive perfusion techniques may improve outcome in thoracoabdominal aortic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140(6):1319-1324

Bodmann I, Dierich M, Fuehner T, Simon A, Welte T, Gottlieb J. Vibration response imaging (VRI) in lung transplant recipients. *Thor Adv Respir Dis* 2010;4(1):3-11

Boethig D, Ernst F, Sarikouch S, Norozi K, Lotz J, Opherk JP, Meister M, Breyman T. Physical stress testing of bovine jugular veins using magnetic resonance imaging, echocardiography and electrical velocimetry. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;10(6):877-83; discussion 883

Cebotari S, Tudorache I, Jaekel T, Hilfiker A, Dorfman S, Ternes W, Haverich A, Lichtenberg A. Detergent decellularization of heart valves for tissue engineering: toxicological effects of residual detergents on human endothelial cells. *Artif Organs* 2010;34(3):206-210

Cebotari S, Tudorache I, Schilling T, Haverich A. Tissue Engineering von Herzklappen und Myokard. *Herz* 2010;35(5):334-341

Engelmann I, Hesse N, Fegbeutel C, Strüber M, Wehrhane M, Gottlieb J, Welte T, Schulz TF, Simon AR, Mattner F. Incidence and impact of herpes simplex and cytomegalovirus detection in the respiratory tract after lung transplantation. *Transpl Infect Dis* 2010;DOI: 10.1111/j.1399-3062.2010.00587.x

Ferrari G, Sainger R, Beckmann E, Keller G, Yu PJ, Monti MC, Galloway AC, Weiss RL, Vernick W, Grau JB. Validation of plasma biomarkers in degenerative calcific aortic stenosis. *J Surg Res* 2010;163(1):12-17

- Freier C, Oldhafer M, Offner G, Dorfman S, Kugler C. Impact of computer-based patient education on illness-specific knowledge and renal function in adolescents after renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2010;14(5):596-602
- Fuehner T, Dierich M, Duesberg C, Wiesner O, Warnecke G, Welte T, Simon AR, Gottlieb J. Endoscopic indicators for obstructive airway complications after lung transplantation. *Transplantation* 2010;90(11):1210-1214
- Fuehner T, Wiesner O, DeWall C, Dierich M, Simon AR, Hadem J, Ivanyi P, Welte T, Gottlieb J. Self-expanding metallic stent placement with laryngeal mask in lung transplant recipients. *Transplant Proc* 2010;42(10):4595-4599
- Goerler H, Simon A, Warnecke G, Meyer AL, Kuehn C, Haverich A, Strueber M. Cardiac surgery late after heart transplantation: a safe and effective treatment option. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140(2):433-439
- Gutberlet M, Hoffmann J, Künzel E, Fleischer A, Sarikouch S, Beerbaum P, Lehmkühl L, Andres C, Lurz P, Kostelka M, Abdul-Khaliq H, Dähnert I, Grothoff M. Prä- und Postoperative Bildgebung bei Patienten mit Transposition der grossen Gefässe. *Radiologe* 2011;51(1):15-22
- Hata H, Bär A, Dorfman S, Vukadinovic Z, Sawa Y, Haverich A, Hilfiker A. Engineering a novel three-dimensional contractile myocardial patch with cell sheets and decellularised matrix. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38(4):450-455
- Haverich A. Therapie der Wahl bei chronisch stabiler Angina pectoris ist die Bypass-Chirurgie. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135(39):1938
- Heine Dmd Dds Md J, Schmiel A, Cebotari S, Mertsching H, Karck M, Haverich A, Kallenbach K. Preclinical Assessment of a Tissue-engineered Vasomotive Human Small-calibred Vessel Based on a Decellularized Xenogenic Matrix: Histological and Functional Characterization. *Tissue Eng Part A* 2010;DOI: 10.1089/ten.TEA.2010.0375
- Hess C, Herr C, Beisswenger C, Zakharkina T, Schmid RM, Bals R. Myeloid RelA regulates pulmonary host defense networks. *Eur Respir J* 2010;35(2):343-352
- Hess C, Wiegmann B, Maurer AN, Fischer P, Möller L, Martin U, Hilfiker A, Haverich A, Fischer S. Reduced Thrombocyte Adhesion to Endothelialized Poly 4-Methyl-1-Pentene Gas Exchange Membranes-A First Step Toward Bioartificial Lung Development. *Tissue Eng Part A* 2010;16(10):3043-3053
- Hilfiker-Kleiner D, Shukla P, Klein G, Schaefer A, Stapel B, Hoch M, Müller W, Scherr M, Theilmeier G, Ernst M, Hilfiker A, Drexler H. Continuous glycoprotein-130-mediated signal transducer and activator of transcription-3 activation promotes inflammation, left ventricular rupture, and adverse outcome in subacute myocardial infarction. *Circulation* 2010;122(2):145-155
- Kensah G, Gruh I, Viering J, Schumann H, Dahlmann J, Meyer H, Skvorc D, Bär A, Akhyari P, Heisterkamp A, Haverich A, Martin U. A novel miniaturized multimodal bioreactor for continuous in situ assessment of bioartificial cardiac tissue during stimulation and maturation. *Tissue Eng Part C Methods* 2010;DOI: 10.1089/ten.TEC.2010.0405
- Khaladj N, Peterss S, Haverich A, Hagl C. eComment: outcome in patients requiring surgery for acute aortic dissection type A: just a matter of cannulation site? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;10(5):802
- Khaladj N, Rodt T, Peterss S, Hagl C, Haverich A, Shrestha M. Liver and renal failure due to thrombus arising from intraaortic balloon pump. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2010;18(1):91
- Kitabayashi K, Siltanen A, Patila T, Mahar MA, Tikkanen I, Koponen J, Ono M, Sawa Y, Kankuri E, Harjula A. Bcl-2 expression enhances myoblast sheet transplantation therapy for acute myocardial infarction. *Cell Transplant* 2010;19(5):573-588
- Knigina L, Kuhn C, Kutschka I, Oswald H, Klein G, Haverich A, Pichlmaier M. Treatment of patients with recurrent or persistent infection of cardiac implantable electronic devices. *Europace* 2010;12(9):1275-1281
- Koenneker S, Teebken OE, Bonehie M, Pflaum M, Jockenhoefel S, Haverich A, Wilhelmi MH. A Biological Alternative to Alloplastic Grafts in Dialysis Therapy: Evaluation of an Autologised Bioartificial Haemodialysis Shunt Vessel in a Sheep Model. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40(6):810-816
- Kuehn C, Graf K, Mashaqi B, Pichlmaier M, Heuer W, Hilfiker A, Stiesch M, Chaberny IF, Haverich A. Prevention of Early Vascular Graft Infection Using Regional Antibiotic Release. *J Surg Res* 2010;164(1):e185-e191
- Kugler C, Maeding I, Russell CL. Non-adherence in patients on chronic hemodialysis: an international comparison study. *J Nephrol* 2010;DOI: 10.5301/JN.2010.5823
- Kugler C, Malehsa D, Tegtbur U, Guetzlaff E, Meyer AL, Bara C, Haverich A, Strueber M. Health-related quality of life and exercise tolerance in recipients of heart transplants and left ventricular assist devices: A prospective, comparative study. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(2):204-210
- Kugler C, Tegtbur U, Gottlieb J, Bara C, Malehsa D, Dierich M, Simon A, Haverich A. Health-Related Quality of Life in Long-Term Survivors After Heart and Lung Transplantation: A Prospective Cohort Study. *Transplantation* 2010;90(4):451-457
- Ladhoff J, Fleischer B, Hara Y, Volk HD, Seifert M. Immune privilege of endothelial cells differentiated from endothelial progenitor cells. *Cardiovasc Res* 2010;88(1):121-129
- Lahpor J, Khaghani A, Hetzer R, Pavie A, Friedrich I, Sander K, Strüber M. European results with a continuous-flow ventricular assist device for advanced heart-failure patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37(2):357-361
- Maier T, Schwarting A, Mauer D, Ross RS, Martens A, Kliem V, Wahl J, Panning M, Baumgarte S, Muller T, Pfefferle S, Ebel H,

- Schmidt J, Tenner-Racz K, Racz P, Schmid M, Strüber M, Wolters B, Gotthardt D, Bitz F, Frisch L, Pfeiffer N, Fickenscher H, Sauer P, Rupprecht CE, Roggendorf M, Haverich A, Galle P, Hoyer J, Drosten C. Management and outcomes after multiple corneal and solid organ transplantations from a donor infected with rabies virus. *Clin Infect Dis* 2010;50(8):1112-1119
- Meyer AL, Kugler C, Malehsa D, Haverich A, Strueber M. Patient satisfaction with the external equipment of implantable left ventricular assist devices. *Artif Organs* 2010;34(9):721-725
- Meyer AL, Malehsa D, Bara C, Budde U, Slaughter MS, Haverich A, Strueber M. Acquired von Willebrand Syndrome in Patients with an Axial Flow Left Ventricular Assist Device. *Circ Heart Fail* 2010;3(6):675-681
- Meyns BP, Simon A, Klotz S, Wittwer T, Schlensak C, Rega F, Burkhoff D. Clinical benefits of partial circulatory support in New York Heart Association Class IIIB and Early Class IV patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;DOI: 10.1016/j.ejcts.2010.07.049
- Mommens P, Zeckey C, Hildebrand F, Frink M, Khaladj N, Lange N, Krettek C, Probst C. Traumatic extremity arterial injury in children: epidemiology, diagnostics, treatment and prognostic value of Mangled Extremity Severity Score. *J Orthop Surg Res* 2010;5:25
- Mueller M, Rentzsch A, Hoetzer K, Raedle-Hurst T, Boettler P, Stiller B, Lemmer J, Sarikouch S, Beerbaum P, Peters B, Vogt M, Vogel M, Abdul-Khaliq H. Assessment of interventricular and right-intraventricular dyssynchrony in patients with surgically repaired tetralogy of Fallot by two-dimensional speckle tracking. *Eur J Echocardiogr* 2010;11(9):786-792
- Müller C, Görler H, Ballmann M, Gottlieb J, Simon AR, Strüber M, Hansen G. Pulmonary retransplantation in paediatric patients: a justified therapeutic option? A single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39(2):201-205
- Nadig SN, Wieckiewicz J, Wu DC, Warnecke G, Zhang W, Luo S, Schiopu A, Taggart DP, Wood KJ. In vivo prevention of transplant arteriosclerosis by ex vivo-expanded human regulatory T cells. *Nat Med* 2010;16(7):809-813
- Olmer R, Haase A, Merkert S, Cui W, Palecek J, Ran C, Kirschning A, Scheper T, Glage S, Miller K, Curnow EC, Hayes ES, Martin U. Long term expansion of undifferentiated human iPS and ES cells in suspension culture using a defined medium. *Stem Cell Res* 2010;5(1):51-64
- Olsson KM, Simon A, Strueber M, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, Fuehner T, Fischer S, Warnecke G, Kühn C, Haverich A, Welte T, Hoepfer MM. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Nonintubated Patients as Bridge to Lung Transplantation. *Am J Transplant* 2010;10(9):2173-2178
- Oono M, Goerler H, Bertram H, Breyman T. Regression of marked myocardial sinusoids associated with hypoplastic left heart syndrome during staged Fontan approach. *Ann Thorac Surg* 2010;90(3):1007-1009
- Oswald H, Schultz-Wildelau C, Gardiwal A, Lüsebrink U, König T, Meyer A, Duncker D, Pichlmaier MA, Klein G, Strüber M. Implantable defibrillator therapy for ventricular tachyarrhythmia in left ventricular assist device patients. *Eur J Heart Fail* 2010;12(6):593-599
- Otto KA, Höffler HK, Cebotari S, Tudorache I. Relation between isoflurane concentration, body temperature and EEG variables during hypothermic cardiopulmonary bypass in juvenile sheep. *Vet J* 2010;DOI: 10.1016/j.tvjl.2010.06.006
- Ovsianikov A, Gruene M, Pflaum M, Koch L, Maiorana F, Wilhelm M, Haverich A, Chichkov B. Laser printing of cells into 3D scaffolds. *Biofabrication* 2010;2(1):014104
- Ovsianikov A, Malinauskas M, Schlie S, Chichkov B, Gittard S, Narayan R, Lobler M, Sternberg K, Schmitz KP, Haverich A. Three-dimensional laser micro- and nano-structuring of acrylated poly(ethylene glycol) materials and evaluation of their cytotoxicity for tissue engineering applications. *Acta Biomater* 2011;7(3):967-974
- Panning M, Baumgarten S, Pfefferle S, Maier T, Martens A, Drosten C. Comparative analysis of rabies virus reverse transcription-PCR and virus isolation using samples from a patient infected with rabies virus. *J Clin Microbiol* 2010;48(8):2960-2962
- Peters S, Gratz KF, Khaladj N, Hagl C, Warnecke G, Fischer S, Haverich A. Lymphoscintigraphic localization of a high-output chylus leak after bilateral lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010;DOI: 10.1016/j.healun.2010.10.017
- Riesenkampff E, Mengelkamp L, Mueller M, Kropf S, Abdul-Khaliq H, Sarikouch S, Beerbaum P, Hetzer R, Steendijk P, Berger F, Kuehne T. Integrated analysis of atrioventricular interactions in tetralogy of Fallot. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;299(2):H364-71
- Ruhparwar A, Kallenbach K, Klein G, Bara C, Ghodsizad A, Sigg DC, Karck M, Haverich A, Niehaus M. Adenylate-Cyclase VI transforms ventricular cardiomyocytes into biological pacemaker cells. *Tissue Eng Part A* 2010;16(6):1867-1872
- Sanchez-Aguilera A, Rattmann I, Drew DZ, Muller LU, Summey V, Lucas DM, Byrd JC, Croce CM, Gu Y, Cancelas JA, Johnston P, Moritz T, Williams DA. Involvement of RhoH GTPase in the development of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2010;24(1):97-104
- Sarikouch S, Beerbaum P, Gutberlet M, Barth P, Rakebrandt F, Müller-Mielitz S, Sax U, Peters B, Kühn T. Nutzen telemedizinischer Netzwerke für die kardiovaskuläre Forschung: MR-Bildgebung angeborener Herzfehler als Beispiel - 6-Jahres-Erfahrung des Kompetenznetzes Angeborene Herzfehler (KN AHF). *Kardiologie* 2010;DOI: 10.1007/s12181-010-0270-6
- Sarikouch S, Schilling T, Haverich A. Organisation der klinischen Forschung: in der Herzchirurgie an einer grossen chirurgischen Klinik. *Chirurg* 2010;81(4):347-351
- Schilling T, Bekeredjian R, Haverich A, Katus HA. Schwindende Fachgrenzen zwischen Kardiologie und Kardiochirurgie: Quo vadis? *Chirurg* 2010;81(12):1066-1072

- Schwarz A, Haller H, Schmitt R, Schiffer M, Koenecke C, Strassburg C, Lehner F, Gottlieb J, Bara C, Becker JU, Broecker V. Biopsy-diagnosed renal disease in patients after transplantation of other organs and tissues. *Am J Transplant* 2010;10(9):2017-2025
- Shrestha M, Khaladj N, Baraki H, Al Ahmad A, Koigeldiyev N, Pichlmaier M, Haverich A, Hagl C. Aortic root reoperation: a technical challenge. *J Heart Valve Dis* 2010;19(2):177-181
- Siltanen A, Kitabayashi K, Patila T, Ono M, Tikkanen I, Sawa Y, Kankuri E, Harjula A. Bcl-2 improves myoblast sheet therapy in rat chronic heart failure. *Tissue Eng Part A* 2011;17(1-2):115-125
- Singh H, Mok P, Balakrishnan T, Rahmat SN, Zweigerdt R. Up-scaling single cell-inoculated suspension culture of human embryonic stem cells. *Stem Cell Res* 2010;4(3):165-179
- Smits JM, Nossent GD, Vries E, Rahmel A, Meiser B, Strueber M, Gottlieb J. Evaluation of the lung allocation score in highly urgent and urgent lung transplant candidates in Eurotransplant. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(1):22-28
- Solomon C, Pichlmaier U, Schöchl H, Hagl C, Raymonds K, Scheinichen D, Koppert W, Rahe-Meyer N. Recovery of fibrinogen after administration of fibrinogen concentrate to patients with severe bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. *Br J Anaesth* 2010;104(5):555-562
- Sorrentino SA, Kielstein JT, Lukasz A, Sorrentino JN, Gohrbandt B, Haller H, Schmidt BM. High permeability dialysis membrane allows effective removal of myoglobin in acute kidney injury resulting from rhabdomyolysis. *Crit Care Med* 2011;39(1):184-186
- Strüber M. Akzeptanz und Entnahme von Lungentransplantaten - Entwicklung eines Standards. In: Kirste G, Beck T [Hrsg.]: Kongressband zum 6. Jahreskongress der Deutschen Stiftung Organtransplantation: am 4. Juni 2010 in Hannover 2010. Frankfurt, M.: DSO, 2010
- Strueber M. Extracorporeal support as a bridge to lung transplantation. *Curr Opin Crit Care* 2010;16(1):69-73
- Strueber M, Meyer AL, Malehsa D, Haverich A. Successful use of the HeartWare HVAD rotary blood pump for biventricular support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140(4):936-937
- Tomala M, Lavrentieva A, Moretti P, Rinas U, Kasper C, Stahl F, Schambach A, Warlich E, Martin U, Cantz T, Scheper T. Preparation of bioactive soluble human leukemia inhibitory factor from recombinant *Escherichia coli* using thioredoxin as fusion partner. *Protein Expr Purif* 2010;73(1):51-57
- Torsello GB, Torsello GF, Osada N, Teebken OE, Ratusinski CM, Nienaber CA. Midterm results from the TRAVIATA registry: treatment of thoracic aortic disease with the valiant stent graft. *J Endovasc Ther* 2010;17(2):137-150
- Voelkel C, Galla M, Maetzig T, Warlich E, Kuehle J, Zychlinski D, Bode J, Cantz T, Schambach A, Baum C. Protein transduction from retroviral Gag precursors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(17):7805-7810
- Warnecke G, Feng G, Goto R, Nadig SN, Francis R, Wood KJ, Bushell A. CD4+ regulatory T cells generated in vitro with IFN- γ and allogeneic APC inhibit transplant arteriosclerosis. *Am J Pathol* 2010;177(1):464-472
- Wellenhofer E, Stypmann J, Bara CL, Stadlbauer T, Heidt MC, Kreider-Stempfle HU, Sohn HY, Zeh W, Comberg T, Eckert S, Dengler T, Ensminger SM, Hiemann NE. Angiographic assessment of cardiac allograft vasculopathy: results of a Consensus Conference of the Task Force for Thoracic Organ Transplantation of the German Cardiac Society. *Transpl Int* 2010;23(11):1094-1104
- Wernet P, Trapp T, Zweigerdt R, Mann J, Trompeter HI. Lentiviral labeling reveals three germ layer differentiation potential of a single unrestricted somatic stem cell from human cord blood. *Exp Hematol* 2010;38(11):1099-1104
- Westhoff-Bleck M, Girke S, Breymann T, Lotz J, Pertschy S, Tutarel O, Roentgen P, Bertram H, Wessel A, Schieffer B, Meyer GP. Pulmonary valve replacement in chronic pulmonary regurgitation in adults with congenital heart disease: Impact of preoperative QRS-duration and NT-proBNP levels on postoperative right ventricular function. *Int J Cardiol* 2010;DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.05.064
- Wieselthaler GM, O Driscoll G, Jansz P, Khaghani A, Strueber M, HVAD Clinical Investigators. Initial clinical experience with a novel left ventricular assist device with a magnetically levitated rotor in a multi-institutional trial. *J Heart Lung Transplant* 2010;29(11):1218-1225
- Wu G, Gentile L, Do JT, Cantz T, Sutter J, Psathaki K, Araúzo-Bravo MJ, Ortmeier C, Schöler HR. Efficient Derivation of Pluripotent Stem Cells from siRNA-Mediated Cdx2-Deficient Mouse Embryos. *Stem Cells Dev* 2010;DOI: 10.1089/scd.2010.0128
- Zaehres H, Kögler G, Arauzo-Bravo MJ, Bleidissel M, Santourlidis S, Weinhold S, Greber B, Kim JB, Buchheiser A, Liedtke S, Eilken HM, Graffmann N, Zhao X, Meyer J, Reinhardt P, Burr B, Wacławczyk S, Ortmeier C, Uhrberg M, Schöler HR, Cantz T, Wernet P. Induction of pluripotency in human cord blood unrestricted somatic stem cells. *Exp Hematol* 2010;38(9):809-18, 818.e1-2
- Zeckey C, Frink M, Wilhelmi M, Mommsen P, Brunnemer U, Probst C, Krettek C, Hildebrand F. Verletzung der Aa. subclavia und vertebralis im Kindesalter nach stumpfem Trauma. *Unfallchirurg* 2010;113(8):673-675

Übersichtsarbeiten

- Beckmann E, Grau JB, Sainger R, Poggio P, Ferrari G. Insights into the use of biomarkers in calcific aortic valve disease. *J Heart Valve Dis* 2010;19(4):441-452
- Cantz T, Martin U. Induced pluripotent stem cells: characteristics and perspectives. *Adv Biochem Eng Biotechnol* 2010;123:107-126
- Dobbels F, Berben L, De Geest S, Drent G, Lennerling A, Whittaker C, Kugler C, Transplant360 Task Force. The psychometric properties and practicability of self-report instruments to identify medication nonadherence in adult transplant patients: a systematic review. *Transplantation* 2010;90(2):205-219
- Hagl C, Khaladj N, Peterss S, Bonz A, Pichlmaier M, Haverich A, Shrestha M. Treatment of acute aortic dissection type A (AADA):

technical considerations. *Vasa* 2010;39(3):212-218

Schambach A, Cantz T, Baum C, Cathomen T. Generation and genetic modification of induced pluripotent stem cells. *Expert Opin Biol Ther* 2010;10(7):1089-1103

Buchbeiträge, Monografien

Ismail I, Haverich A. Pathology and Classification of Mitral Valve Disease. In: Bonser RS, Pagano D, Haverich A. [Hrsg.]: *Mitral valve surgery*. 1st ed. London: Springer, 2011. S.21-30

Kugler C. Factors contributing to favourable working conditions. In: Russell CL. [Hrsg.]: *Transplant Nursing: current practice, future challenges*. Pisa: Ed. Plus - Pisa Univ. Press, 2010. S.117-127

Mauritz C, Martin U. Embryonic Stem Cells: Differentiation into Respiratory Cell Derivatives. In: Singh SR, Mishra PK, Hou SX. [Hrsg.]: *Stem cells: organogenesis and cancer*. Trivandrum: Research Signpost, 2010. S.17-38

Meyer AL, Strüber M. Lungentransplantation. In: Hachenberg Thomas, Welte Tobias, Brodner Gerhard. [Hrsg.]: *Anästhesie und Intensivtherapie in der Thoraxchirurgie: 75 Tabellen*. Stuttgart u.a.: Thieme, 2010. S.118-123

Abstracts

2010 wurden 126 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Kugler, Christiane (Prof. Dr. rer. biol. hum.): Fakultät für Gesundheit (Department für Pflegewissenschaft), Lehrstuhl für Akutpflege, Private Universität Witten/Herdecke gGmbH.

Warnecke, Gregor (PD Dr. med.): T-Zell Regulation von Alloantigenen: experimentelle Induktion und Einfluss auf das Langzeitüberleben von Lungentransplantaten.

Hagl, Christian (Prof. Dr. med.): Ernennung zum außerplanmäßigen Professor.

Promotionen

Bindeballe, Tina (Dr. med.): Dezellularisierter porciner rechter Ventrikel als Matrix für myokardiales Tissue Engineering.

Bidas, Theodosios (Dr. med.): Bedeutung von Infektionsparametern und mikrobiologischen Befunden während der Homograftprozessierung für den frühen postoperativen Verlauf.

Blume, Christina (Dr. med.): Effektivität der Pulsatilen Perfusion - Ein Vergleich der Rollerpumpe Stöckert SIII und der Diagonalspumpe DeltaStream® DP 1 durch Bestimmung des Energy Equivalent Pressure im Modellkreislauf.

Decker, Daniel (Dr. med.): Globale cerebrale Ischämie im Tiermodell: die RT-PCR als Methode zur Untersuchung des zeitlichen Verlaufs der postschämischen Expression ausgesuchter molekularer Marker im Mäusehirn.

Herr, André (Dr. med. dent.): Bedeutung der extrakorporalen Zirkulation im Hinblick auf das Auftreten neurologischer Komplikationen nach Karotisdeseoblation.

Jahns, Mareike (Dr. med.): Einfluß von Dipyridamol in Form von Persantin® auf den Verlauf nach Herztransplantation.

Klaunberg, Anne (Dr. med.): Einfluß von Dipyridamol in Form von Persantin® auf den Verlauf nach Herztransplantation.

Köster, Thorsten (Dr. med.): Die Beeinflussung der zellulären Abstoßungsreaktion durch die immunmodulierende Wirkung des Tabakrauches nach allogener Einzellungentransplantation am MHC-inkompatiblen Rattenmodell.

Olmer, Ruth (Dr. rer. nat.): Charakterisierung humaner induzierter pluripotenter Stammzellen aus Nabelschnurblut und Expansion in skalierbarer Suspensionskultur.

Riemer, Carsten (Dr. med.): CD26 (Dipeptidyl Peptidase IV) bei T-Zellaktivierung und Abstoßungsprozessen im Rattenmodell für Lungentransplantation.

Sandrio, Stany (Dr. med.): Koronare Revaskularisation mittels eines künstlichen Bypassmaterials mit mechanischem Konnektorsystem (Holly Graft).

Master

Werneburg, Sebastian (M.Sc.): Anreicherung von Flk-1-positiven Populationen multipotenter kardiovaskulärer Progenitorzellen aus murinen induziert pluripotenten Stammzellen zur Verwendung in myokardialen Tissue Engineering.

Bachelor

Klinkert, Kerstin (B.Sc.): Characterization of porcine endothelial progenitor cells derived endothelial cells.

Stipendien

Bakar, Mine (M.Sc.): Stipendium über PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2010 bis 03/2012.

Bobylev, Dmitry (Dr.): Stipendium der European Association for Cardiothoracic Surgery, 01/2010 bis 04/2011.

Dahlmann, Julia (M.Sc.): Stipendium über PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2008 bis 03/2010.

Goecke, Tobias (Medizinstudent): Stipendium über das StrucMed Programm, 08/2009 bis 04/2010.

Hupe, Marie Christine (Medizinstudent): Stipendium über das StrucMed Programm, 08/2010 bis 04/2011.

Hata, Hiroki (Dr. med.): Stipendium über Japanese Heart Foundation, ab 9/2007 bis 05/2010.

Ius, Fabio (Dr. med.): Stipendium von European Association for Cardiothoracic Surgery, 01/2010 bis 12/2010.

Jara-Avaca, Monica (Dipl. Biol.): Stipendium über PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2008 bis 03/2010.

Kempf, Henning (M.Sc.): Stipendium über PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2010 bis 03/2012.

Marouf, Tarek: Stipendium der Republik Syrien, 01/2009 bis 09/2010.

Merkert, Sylvia (M.Sc.): Stipendium über PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2008 bis 03/2010.

Nishi, Hiroyuki (Dr. med.): Stipendium über Japan Society for the Promotion of Science, 01/2010 bis 06/2010.

Radu, Olga (MD): Stipendium über Cortiss GmbH, 03/2010 bis 02/2011.

Roa Lara, Angelica (M.Sc.): Stipendium über PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2007 bis 11/2010.

Rustum, Saad: Stipendium über die Republik Syrien, 01/2008 bis 09/2010.

Schmeckebyer, Sabrina (Dipl. Biol.): Stipendium über PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2007 bis 09/2010.

Sturm, Theresa (Medizinstudent): Stipendium über das StrucMed Programm, 08/2009 bis 04/2010.

Tomaszek, Sandra (Dr. med.): Research Fellowship in Tumor Biology, Rochester Minnesota Mayo Clinic, USA, 01/2008 bis 01/2010.

Yanschin, Andrey (Dr. med.): Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD), 09/2010 bis 11/2010.

Zwirner, Ulrich (Medizinstudent): Stipendium über das StrucMed Programm, 07/2010 bis 04/2011.

Wissenschaftspreise

Baraki, Hassina (Dr. med.): Dr. Rusche - Förderpreis, Deutsche Stiftung für Herzforschung (DSHF) - als Tochterorganisation der Deutschen Herztiftung - und die Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG).

Bidas, Theodosios (Dr. med.): Reisestipendium der Ernst-Jäger Gesellschaft für Gefäßchirurgie e.V. Berlin.

Calstru, Alexandru: Hans-Borst-Preis der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie.

Hagl, Christian (Prof. Dr. med.): Ernst-Eickhoff-Preis für Herzchirurgie.

Pflaum, Michael (Dipl. Biol.): René van Dongen Vortragspreis der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie - Gefäßmedizin.

Teebken, Omke (Prof. Dr. med.): Rudolf-Stich-Preis der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie.

Warnecke, Gregor (PD Dr. med.): TTS 2010 ICTS, New Key Opinion Leader Award: "Extracorporeal membrane oxygenation in fully awake patients with right heart failure as bridge to transplantation".

Wiegmann, Bettina: GlaxoSmithKline Forschungsstipendium für Klinische Pneumologie, Deutsche Atemwegsliga e.V.

Wilhelmi, Mathias (PD Dr. med.): René van Dongen Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie - Gefäßmedizin

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Aper, Thomas (Dr. med.): Circulation, Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie, Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Viszeralchirurgie.

Bara, Christoph (PD Dr. med.): American Journal of Cardiology, International Journal of Cardiology, Artificial Organs, American Journal of Transplantation, Mitglied des Data Safety Monitoring Board (DSMBs) - Herakles-Studie und Senator-Studie, Mitglied des Steering Committees (Mandela- und Cargo II), Mitglied der TF Transplantatvaskulopathie der Arbeitsgemeinschaft Thorakale Organtransplantation der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie.

Bidas, Theodosios (Dr. med.): European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, Annals of Thoracic Surgery, Journal of Cardiovascular Surgery, Radiological Research and Practice; Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin (DGG), Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG), Mitglied der European Society for Vascular Surgery, Mitglied der International Society for Vascular Surgery, Mitglied der International Society for Laparoscopic and Minimally Invasive Surgery.

Böthig, Dietmar (Dr. med.): European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, The Thoracic and Cardiovascular Surgeon, Mitglied in der Arbeitsgruppe „Chirurgie angeborener Herzfehler“ in der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie.

Breyman, Thomas (Dr. med.): European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, The Thoracic and Cardiovascular Surgeon, Mitglied in der Arbeitsgruppe „Chirurgie angeborener Herzfehler“ in der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie.

Cebotari, Serghei (Dr. med.): Circulation, Tissue Engineering, Biomaterials, Journal of Heart Valve Diseases, European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, The Thoracic and Cardiovascular Surgeon.

Hagl, Christian (Prof. 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 Cardio-Thoracic Surgery.

Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.): Präsidenschaft Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Vize- Präsident der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie; Mitglied der Kommission „Tierexperimentelle Forschung“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Mitglied der Senatskommission „Klinische Forschung“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Mitglied der Kommission für Stammzellforschung der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Mitglied der Fachkommission MPI für physiologische und klinische Forschung, Mitglied im Stiftungsbeirat der Leibniz Universität Hannover, Mitglied im Nominierungsausschuss des Leibniz-Programms der Deutschen Forschungsgemeinschaft; Fachgutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft; Fachgutachter im Leibniz-Programm der Deutschen Forschungsgemeinschaft; Fachgutachter der Helmholtz Gemeinschaft; 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, Programmgestaltung Wissenschaftliche Kommission Niedersachsen „Regenerative Medizin“, Programmgestaltung des Hannover-Teils „Our common future“ Volkswagen Stiftung.

Hess, Christian (Dr. rer. physiol.): Tissue Engineering.

Hilfiker, Andres (Dr. phil.): DFG, Estonian Science Foundation, Tissue Engineering.

Khaladj, Nawid (PD Dr. med.): European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.

Kugler, Christiane (Prof. Dr. rer. biol. hum.): Transplantation, Journal of Psychosomatic Research, British Medical Journal, Journal of Heart and Lung Transplantation, Editorial Board Member and Reviewer: Progress in Transplantation, ITNS Board of Directors (elected board position, International Director, 2nd term), Chair 2nd European Transplant Nurses Symposium, Berlin, Germany.

Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter/tätigkeit: 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: Mitgliedschaft: Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Reviewer: European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, Journal of Cardiovascular Surgery.

Sarikouch, Samir (Dr. med.): 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; Reviewer: Journal of Magnetic Resonance Imaging, Saudi Medical Journal, Wiener Klinische Wochenschrift, European Radiology, International Journal of Cardiovascular Imaging.

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 Cardio-Thoracic 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.), Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation (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 Cardio-Thoracic Surgery, European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery, The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, VASA; Editor: VASA - European Journal of Vascular Medicine, Editorial Board: European Journal of Vascular and Endovascular Surgery; 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 (PD Dr. med.): Member of the Editorial Board: Transplantation; Reviewer: Annals of Thoracic Surgery, European Journal of Cardio-Thoracic Surgery; Gutachter: DFG.

Wiegmann, Bettina: American Society for Artificial Internal Organs Journal.

Wilhelmi, Mathias (PD Dr. med.): European Journal of Cardio-Thoracic 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.): Annals of Thoracic Surgery.

Klinik für Kinderchirurgie

■ Direktor: Prof. Dr. Benno Ure

Tel.: 0511 / 532-9060 • E-Mail: ure.benno@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/246.html

Forschungsprofil

Die Klinik für Kinderchirurgie der MHH 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 die Entwicklung neuer schonender operativer Verfahren für Kinder aller Altersgruppen einschließlich Früh- und Neugeborene. In diesem Zusammenhang werden auch die Besonderheiten der Immunreaktion des Neugeborenen an Patienten und insbesondere am Tiermodell untersucht. Des Weiteren betreffen besondere Forschungsprojekte die Klärung der Ätiologie, Prävention und Therapie von derzeit nicht zufrieden stellend behandelbaren kindlichen Fehlbildungen (Gallengangatresie).

Folgende erfolgreiche Forschungsschwerpunkte sind international etabliert:

1. Minimal invasive Verfahren für Neugeborene und Kleinkinder. Mit den 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. Immunreaktion des Neugeborenen mit besonderem Fokus auf Makrophagen.
4. Projekte zur Qualitätskontrolle von Fast-Track-Konzepten für Kinder.
5. Tissue Engineering zur Züchtung von Ösophagusgewebe am Tiermodell.
6. Immunologische Funktionen und Migrationsverhalten von Dendritischen Zellen.

Neben diesen Forschungsschwerpunkten erfolgen klinische Studien.

Forschungsprojekte

Einfluss von Polysialinsäure auf die Funktion dendritischer Zellen

Bei Neugeborenen und insbesondere frühgeborenen Kindern kommt es häufig zu bakteriellen Infektionen, die auf eine Unreife des Immunsystems zurückgeführt werden. Die Mechanismen sind weitgehend ungeklärt. Klinische Ausdrucksformen der neonatalen Immunschwäche sind u.a. die Neugeborenenrose und die nekrotisierende Enterokolitis, eine entzündliche Darmerkrankung, die ausschließlich bei Frühgeborenen auftritt.

Ursächliche Faktoren für Neugeboreneninfektionen werden besonders im murinen Tiermodell untersucht. In der Mausmilz finden sich unterschiedliche Populationen sogenannter konventioneller dendritischer Zellen (DCs). Es handelt sich um migrierende und phagozytierende Zellen, die in der Lage sind, über die Präsentation antigener Strukturen die Proliferation spezifischer T-Zellen und so die sekundäre Immunantwort zu induzieren. Bekannt ist, dass sog. CD8+ DCs in der Milz neugeborener Mäuse bis zum 6. Lebensstag nicht vorhanden sind und ab der zweiten Lebenswoche den Wechsel von der neonatalen zur postnatalen Immunität induzieren. Dies geschieht über eine IL-12 abhängige

Hemmung der Apoptose von Th1- Zellen, deren Aufgabe u.a. die antibakterielle Immunantwort ist. Das Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung weiterer Effekte, über die infantile Mäuse von der Proliferation der CD8+ DCs immunologisch profitieren können.

Zu Beginn der Studie machten wir die Beobachtung, dass spezifisch CD8+ DCs als einzige Leukozytenpopulation in der Milz Träger der Polysialinsäure (polySia) sind. Dabei handelt es sich um ein Glykan, das insbesondere im Rahmen der Entstehung von neuronalen Dendriten und als posttranslationale Modifikation von bestimmten Tumorzellen bekannt ist.

Die Funktion der polySia auf den CD8+ DCs war zunächst völlig unbekannt. Für unsere Versuche stand uns eine polySia-knock-out-Maus für das entsprechende Enzym (ST8SialV^{-/-}) zur Verfügung. Es zeigte sich, dass grundsätzliche Funktionen wie die Phagozytose, die Antigenpräsentation und die Induktion der T-Zell-Proliferation in-vitro nicht beeinflusst werden (Abb. 1).

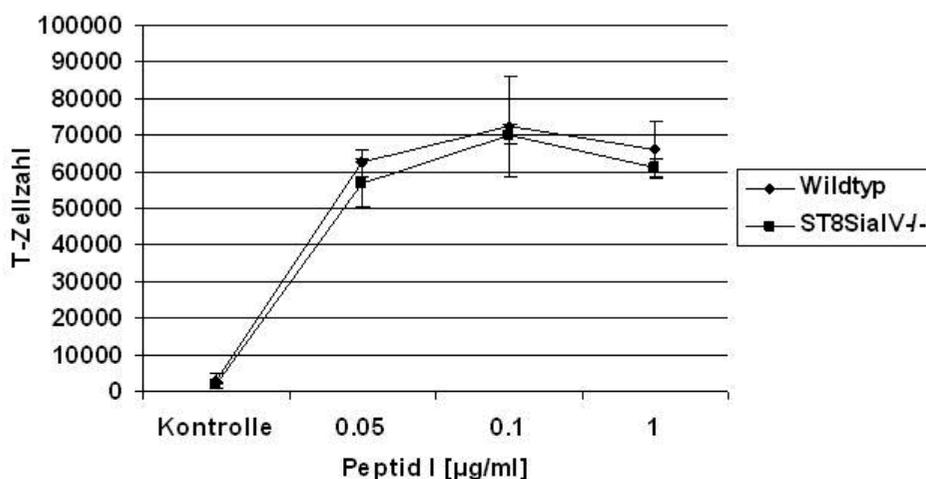


Abb. 1: Ergebnisse in-vitro T-Zell-Proliferations-Assay. Kein Unterschied in der Fähigkeit zur Induktion der T-Zell-Proliferation von Wildtyp- und poly-Sia-ko-DCs.

Ein zunächst nicht auflösbarer Widerspruch zu den in-vitro-Ergebnissen war die Beobachtung, dass die Wildtyp-Mäuse wesentlich effektiver in der in-vivo Induktion der T-Zell-Proliferation sind als die ko-Tiere (Abb. 2). Eine histologische Untersuchung ergab erste erklärende Hinweise. Aktivierte DCs der ko-Variante haben einen Defekt in der Fähigkeit, in die T-Zell-Areale zu wandern (Abb. 3). Bestätigt wurde diese Beobachtung im Rahmen von in-vivo und in-vitro Migrationsversuchen, bei denen sich eine im Vergleich deutlich verminderte Migrationsfähigkeit der polySia-defizienten CD8+ DCs zeigte. Dieser Defekt konnte durch den verminderten Einfluss des Chemokins CCL21 erklärt werden (Abb. 4). CCL21 ermöglicht über einen Konzentrationsgradienten die gerichtete Migration von DCs in die T-Zell-Areale. Aus Studien mit humanen DCs ist bekannt, dass die Bindung von CCL21 durch eine Bindung an polySia zusätzlich zum eigentlichen Rezeptor CCR7 verstärkt wird.

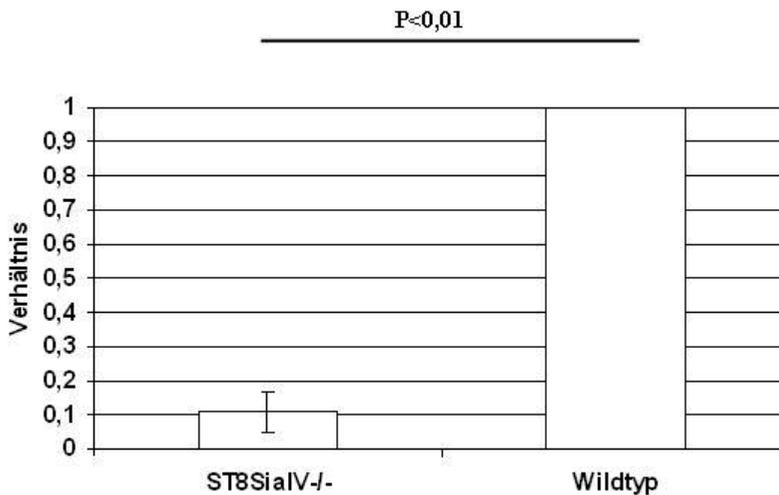


Abb. 2: Ergebnisse in-vivo-T-Zell-Proliferations-Assay. Signifikanter Unterschied in der Fähigkeit zur Induktion der T-Zell-Proliferation von Wildtyp- und poly-Sia-ko-DCs.

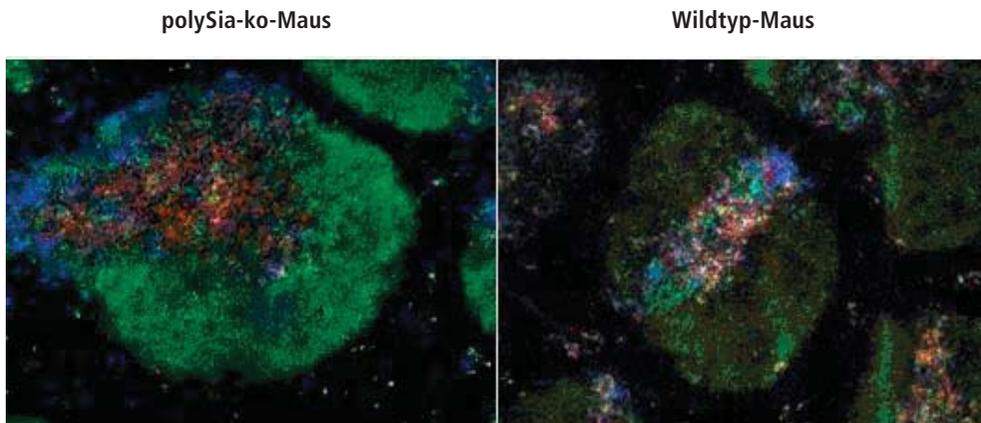


Abb. 3: Milzhistologie 6 Stunden nach Aktivierung mit TLR-Ligand CpG. Im Vergleich reduzierte Migration der DCs (blau) in die T-Zell-Areale (rot) in der polySia-ko-Maus.

Unsere Beobachtungen lassen sich zusammenfassend folgendermaßen erklären. Das Chemokin CCL21 wird über polySia in höherem Maße gebunden. Die resultierend verstärkte Migration in die T-Zell-Areale entlang des CCL21-Konzentrationsgradienten führt zu einer Intensivierung der Antigenpräsentation und somit zu einer stärkeren Induktion der T-Zell-Proliferation.

Im Hinblick auf unsere primäre neonatale Fragestellung lässt sich schlussfolgern, dass die polySia-defiziente Variante eine partielle knock-out-Maus für CD8+ DCs darstellt. Der neonatalen Maus „fehlt“ mit den CD8+ DCs wahrscheinlich im Vergleich zum adulten Tier ein großer Teil der Kapazität zur Induktion der T-Zell-Proliferation. Dies mag einen Teil der neonatalen Immundefizienz erklären.

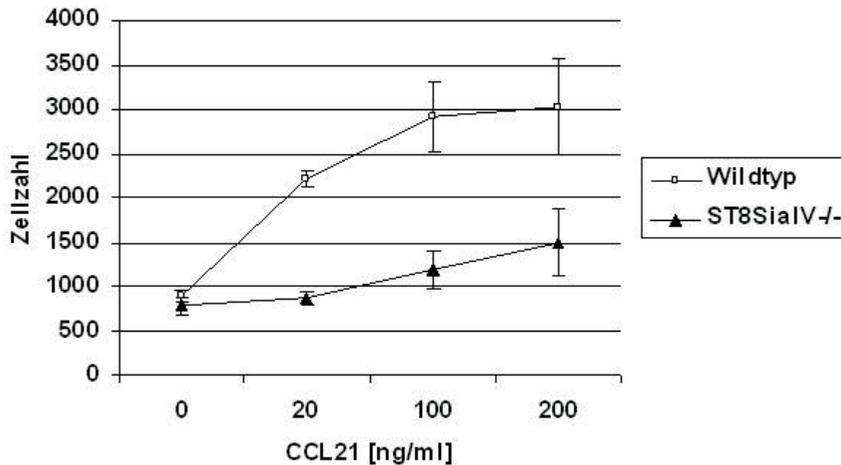


Abb. 4: CCL21-abhängige Migration von CD8+ DCs in-vitro. Deutlich verminderte Migrationsfähigkeit der polySia-ko-DCs im Vergleich zu den Wildtyp-Zellen.

■ Projektleitung: Reismann, Marc (Dr.med.); Kooperationspartner: Institut für zelluläre Chemie, MHH, Klinik für Immunologie und Rheumatologie, MHH

Weitere Forschungsprojekte

Charakterisierung der altersabhängigen Funktionen der Peritonealmakrophagen bei neonatalen und adulten Mäusen

■ Projektleitung: Kuebler, Joachim (Dr. med.), Yu, Yi (Dr. med.), Holze, Gesine (Dr. rer. nat.), Vieten, Gertrud (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Hennig, Christian (Dr. med.), Hansen, Gesine (Prof.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie/MHH; Förderung: DFG

Effekt amniotischer Stammzellen (AFS) auf murine Endotoxinaemie

■ Projektleitung: Gosemann, Jan-Hendrik, Holze, Gesine (Dr. rer. nat.), Kuebler, Joachim (Dr. med.), Ure, Benno (Prof.), Neunaber, Claudia (Dr. rer. nat.), Experimentelle Unfallchirurgie/MHH; Kooperationspartner: de Coppi, Paolo (Dr. med.), Ghionzoli, Marco, Surgery Unit, UCL Institute of Child Health, Great Ormond Street Hospital, London, UK; Förderung: TUI-Stiftung

Tissue Engineering zum vollwertigen Ösophagusersatz im Ösophagusatresiemodell

■ Projektleitung: Hofmann, Alejandro, Kuebler, Joachim (Dr. med.), Ure, Benno (Prof.); Kooperationspartner: Hilfiker, Andres (Dr. med.), LEBAO/MHH, Haverich, Axel (Prof.), HTTG-Chirurgie/MHH; Förderung: TUI-Stiftung

Eignung von Fast-track Elementen in der Kinderchirurgie / Qualitätssicherung

■ Projektleitung: Reismann, Marc, Arar, Morsi, Hofmann, Alejandro, Schukfeh, Nagoud (Dr. med.), Ure, Benno (Prof.); Förderung: Förderung DKV

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 (Prof.) (Sana'a, Jemen); Förderung: DAAD

Modulation der Entzündungsreaktion im Bereich der Dünndarmschleimhaut der Maus durch Veränderungen der Aktivität von IRAK-1 und deren Relevanz

■ Projektleitung: Kuebler, Joachim (Dr. med.), Gosemann, Jan-Hendrik, Ure, Benno, (Prof.), Hornef, Mathias (Prof.), Chassin, Cécilia (Dr. rer. nat.), Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene/MHH

Abwesenheit regulatorischer T-Zellen (T-reg) als Auslöser für die Entstehung der Gallengangsatriesie im Mausmodell

■ Projektleitung: Hensel, Julia, Holze, Gesine (Dr. rer. nat.), Petersen, Claus (Prof.); Kooperationspartner: Khelif, Karim (Dr. med.), University Childrens Hospital Queen Fabiola, Brüssel, Belgien, Hühn, Jochen (Prof.), Helmholtz Center for Infection Research (HZI), Braunschweig

Morphologische Untersuchungen zur Kinetik der Gallengangsatriesie im Mausmodell

■ Projektleitung: Oetzmann, Christina, Holze, Gesine (Dr. rer. nat.), Petersen, Claus (Prof.); Kooperationspartner: Timmermans, JP (M.Sc., PhD, Dr. h.c.), Laboratory of Cell Biology & Histology/Core Facility Biomedical Microscopic Imaging, Unicersität Antwerpen, Belgien, Khelif, Karim (Dr. med.), University ChildrensHospital Queen Fabiola, Brüssel, Belgien

Einfluss des adulter Stammzellen auf die Regenerierung des Darmes nach Ischämie/Reperfusion bei murinen Neonaten

■ Projektleitung: Holze, Gesine (Dr. rer. nat.), Zoeller, Christoph, Kuebler, Joachim (Dr. med.), Vieten, Gertrud (Dr. rer. nat.), Ure, Benno (Prof.)

Studien zu Maßnahmen zur Reduktion von Stressfaktoren für Chirurgen in Operationssälen

■ Projektleitung: Engemann, Carsten (Dr. med.), Neiss, Jan Phillip, Ure, Benno (Prof.)

Originalpublikationen

Bataineh ZA, Nustede R, Ure B. Hiatus Hernia after Laparoscopically Assisted Gastric Pull-Up for Esophageal Replacement. *Eur J Pediatr Surg* 2010;DOI: 10.1055/s-0030-1265173

Bohnhorst B, Kübler JF, Rau G, Glür S, Ure B, Dördelmann M. Portal Venous Gas Detected by Ultrasound Differentiates Surgical NEC from Other Acquired Neonatal Intestinal Diseases. *Eur J Pediatr Surg* 2011;21(1):12-17

Dingemann J, Doi T, Rutenstock EM, Puri P. Downregulation of FGFR1L Contributes to the Development of the Diaphragmatic Defect in the Nitrofen Model of Congenital Diaphragmatic Hernia. *Eur J Pediatr Surg* 2011;21(1):46-49

Drube J, Züribig P, Schiffer E, Lau E, Ure B, Glür S, Kirschstein M, Pape L, Decramer S, Bascands JL, Schanstra JP, Mischak H, Ehrich JH. Urinary proteome analysis identifies infants but not older children requiring pyeloplasty. *Pediatr Nephrol* 2010;25(9):1673-1678

Engemann C, Gritsa S, Gratz KF, Ure BM. Laparoscopic anterior hemifundoplication improves key symptoms without impact on GE

in children with and children without neurodevelopmental delays. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51(4):437-442

Engemann C, Schneider M, Kirschbaum C, Grote G, Dingemann J, Schoof S, Ure BM. Effects of intraoperative breaks on mental and somatic operator fatigue: a randomized clinical trial. *Surg Endosc* 2011;25(4):1245-1250

Hartmann C, Peter C, Hermann E, Ure B, Sedlacek L, Hansen G, Bohnhorst B. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* ventriculitis in a newborn with combined intravenous and intraventricular chloramphenicol. *J Med Microbiol* 2010;59(Pt 11):1371-1374

Leonhardt J, Kuebler JF, Leute PJ, Turowski C, Becker T, Pfister ED, Ure B, Petersen C. Biliary Atresia: Lessons Learned from the Voluntary German Registry. *Eur J Pediatr Surg* 2010;DOI: 10.1055/s-0030-1268476

Lüllmann B, Leonhardt J, Metzelder M, Hoy L, Gerr H, Linderkamp C, Klein C, Grigull L. Pain reduction in children during port-a-cath

catheter puncture using local anaesthesia with EMLA. Eur J Pediatr 2010;169(12):1465-1469

Petersen C, Ure BM. Zystische Erkrankungen der Leber und Gallenwege des Neugeborenen. Padiatr Prax 2010;74(4):619-625

Reismann M, Ellerkamp V, Dingemann J. Working and training conditions of residents in pediatric surgery: a nationwide survey in Germany. Eur J Pediatr Surg 2010;20(5):294-297

Shimotakahara A, Metzelder M, Vieten G, Ure B, Kuebler JF. CO2 modulates the inflammatory cytokine release of primary human pleural macrophages. Eur J Pediatr Surg 2010;20(2):111-115

Turowski C, Leonhardt J, Teichmann B, Heim A, Baumann U, Kuebler JF, Petersen C. Preconceptional oral vaccination prevents experimental biliary atresia in newborn mice. Eur J Pediatr Surg 2010;20(3):158-163

Übersichtsarbeiten

Metzelder ML, Ure BM. Minimal-invasive Kinderchirurgie. Chirurg 2010;81(1):71-80; quiz 81-2

Buchbeiträge, Monografien

Metzelder L, Dingemann J, Ure BM. Was gibt es Neues in der Kinderchirurgie? In: Messmer Konrad. [Hrsg.]: Was gibt es Neues in der Chirurgie? Landsberg, L.: ecomed-Verl.-Ges, 2010. S.261-272 (Jahresband 2010)

Sinha CK, Ure B. Gastro-esophageal reflux. In: Sinha CK, Davenport M. [Hrsg.]: Handbook of pediatric surgery. London u.a.: Springer, 2010. S.159-166

Ure BM, Turowski C, Sümpelmann R. Perioperative Intensivmedizin bei Kindern. In: Kretz Franz-Josef, Backmund Markus. [Hrsg.]: Kinder Notfall-Intensiv : lebensrettendes Know-how. 3., überarb. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2010. S.353-373

Wissenschaftspreise

Kübler, Joachim (Dr.med.): Changes in the capillary organ perfusion during CO2-pneumoperitoneum in neonates and adolescent pigs. Best Basic Science Award.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Ure, Benno, (Prof.): European Journal of Pediatric Surgery: Editor in Chief; International Pediatric Endosurgical Group (Los Angeles/ USA): 2nd President Elect; 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.

Petersen, Claus, (Prof.) : European Biliary Atresia Registry: Head of the program.

Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie

■ Direktor: Prof. Dr. Peter Vogt

Tel.: 0511 / 532-8860 • E-Mail: vogt.peter@mh-hannover.de • www.mhh-phw.de/

Forschungsprofil

Wissenschaftlicher Schwerpunkt ist die Erforschung regenerativer Prozesse und ihrer Signalwege zur Entwicklung innovativer Lösungsansätze für experimentelle und klinische Fragestellungen in der Plastischen und Rekonstruktiven Chirurgie. Untersuchungen zu Interaktionen zwischen Zellen und Extrazellulärmatrix in interdisziplinären Ansätzen bilden den Hintergrund für die Generierung neuer Generationen von besiedelten und unbesiedelten, biologisch kompatiblen Implantaten und biologischen Werkzeugen. Nationale und internationale Forschungs Kooperationen erweitern die grundlagenwissenschaftlichen und klinischen Forschungsansätze und vernetzen den wissenschaftlichen Gedankenaustausch. Das langfristige Ziel ist es, experimentelle Strategien aus der Grundlagenforschung zügig in die klinische Anwendung zu transferieren.

Das Selbstheilungspotential des Organismus soll dafür sinnvoll in Heilungsvorgängen im Bereich der Regenerativen Plastischen Chirurgie eingesetzt werden. So sollen im Tissue engineering neue Möglichkeiten des Gewebeersatzes bei möglichst geringer Belastung des Patienten und gleichzeitiger Maximierung der Funktionalität und der physiologischen und ästhetischen Gleichwertigkeit erreicht werden. Eine wichtige Säule stellt dafür die Forschungsarbeit mit adipose tissue derived stem cells dar. Ihre Isolation, Charakterisierung und Differenzierung zur effektiven Neuzüchtung von Geweben ist eine wichtige Voraussetzung für eine erfolgreiche Nutzung in der regenerativen Therapie.

Ein wichtiger Forschungsschwerpunkt liegt im Bereich der peripheren als auch der zentralen Nervenregeneration einschließlich des tissue engineering zur Rekonstruktion von langstreckigen Nervendefektverletzungen sowie Verbesserung der axonalen Regeneration und Remyelinisierung durch zellbasierte Transplantationsansätze nach Nervenverletzung. Dazu gehören insbesondere auch translationale Ansätze zur Verbindung von grundlagenwissenschaftlichen Ergebnissen und die potentielle Umsetzung in therapeutische Strategien innerhalb der Chirurgie. Methoden zur Präparation und Kultivierung verschiedener glialer Zelltypen sind in unserem Labor etabliert, die nach Transplantation demyelinisierte Axone wieder remyelinisieren können und das axonale Wachstum unterstützen. Die Forschungsarbeiten zur Regeneration des peripheren Nervensystems führten unter anderem auch zur Identifikation von nativer Spinnenseide als induktivem Biomaterial. Die Nutzung natürlicher Spinnenseide als Matrix für Zellen wurde damit international zum ersten Mal gezeigt und etabliert.

Eine besondere Bedeutung hat der Untersuchungsbereich der Ischämie, Reperfusion und Mikroperfusion. Langfristig wird sich im Bereich der Plastischen und Wiederherstellungschirurgie ein wesentlicher Fortschritt nur durch die Herstellung vaskularisierter Transplantate erzielen lassen. Darüber hinaus ist die mechanotransduktorische Interaktion von Zellen und Matrix zur Beeinflussung regenerativer Prozesse ein zentrales Thema. Hier wurden Forschungsprojekte etabliert, die Untersuchungen zu Biomaterialien und die Entwicklung von biomechanischen Stimulationsreaktoren beinhalten, sowie in völlig neuen Ansätzen nanoaktive Elemente entwickelt.

Durch Gründung des Ambystoma Bioregeneration Centers Niedersachsen konnte der Mexikanische Axolotl als Modell-Spezies in der Experimentelle Plastische Chirurgie etabliert werden. Der zu den Schwanzlurchen gehörende Axolotl ist auch als adultes Tier in der Lage komplette Gliedmaßen vollständig zu regenerieren. Obwohl die morphologische Beschreibung dieses Prozesses bereits seit über 200 Jahren bekannt ist, gibt es bislang wenig molekularbiologische Daten um den zugrundeliegenden Vorgang vollständig erfassen zu können. Das Center verfolgt nun die Idee biologischen Arterhalt und biomedizinische Nutzung von Ambystomatiden Salamandern zusammenzuführen und so eine systematische Erfassung der molekularen Grundlagen des Regenerationsprozesses zu ermöglichen.

Forschungsprojekte

Effekte der autologen Lymphknoten-Transplantation an einem Lymphödemmodell beim Minischwein

Ursächlich für die Entstehung eines Lymphödems ist neben kongenitalen Ursachen die chirurgische Entfernung von Lymphknoten aus therapeutischen Gründen gefolgt von einer anschließenden Bestrahlung der Region, was zu einer kapazitären Überforderung der Lymphbahnen beim Abtransport der proteinreichen interstitiellen Flüssigkeit aus der Peripherie führt (1). Die häufigste Ursache für ein Lymphödem stellt die Therapie des Mammakarzinoms mit der axillären Lymphknoten-Dissektion und adjuvanter postoperativer Bestrahlung von Thoraxwand und Axilla dar. In Deutschland erkranken jährlich ca. 40 000 Frauen (2) und in den USA ca. 2 Millionen Frauen am Mammakarzinom (3). Etwa 30% der Frauen, die nach Operation und Radiatio überleben, entwickeln ein Lymphödem, das einen enormen Umfang annehmen kann. Diese Erkrankung stellt in vielen Fällen eine enorme Belastung für die Patientinnen dar, nicht nur durch funktionelle Einschränkungen des Armes bis hin zum Funktionsverlust, sondern auch durch gravierende Komplikationen wie Lymphfisteln und Infektionen (3). Bei langjährigem Verlauf kann es zu einer Entartung der Kapillaren mit Malignomentstehung (Stewart-Treves-Syndrom) kommen (4). Zurzeit wird das Lymphödem palliativ mit lebenslänglicher Lymphdrainage behandelt. Das eigentliche Problem der Blockade des Armlymphstroms wird damit aber nicht beseitigt. Die wenigen Zentren, die chirurgische Maßnahmen anwenden, haben bisher nur Einzelerfolge und insgesamt unbefriedigende Resultate publiziert. Es wird zwar eine große Zahl operativer Techniken zur Erhöhung der lymphatischen Transportkapazität vorgeschlagen, diese sind jedoch durchweg aufwendig und in fast alle Fällen erfolglos (5). Es ist daher versucht worden, das Ausmaß des Erhalts von Lymphgefäßen in der Axilla zu erfassen (6) und der chirurgischen Technik zuzuordnen (7).

Eine oft nicht berücksichtigte Funktion eines Lymphknotens ist die Balance zwischen Flüssigkeitsfiltration in der Peripherie und dem Flüssigkeitstransport in der afferenten und efferenten Lymphe. Levick (8) hat 1991 in einer umfangreichen Übersicht Daten zusammengetragen, die belegen, dass ca. 50% der Lymphmenge der afferenten Lymphe im Lymphknoten in das Blutsystem resorbiert wird. Diese Tatsache unterstreicht unser Konzept, dass Lymphknoten bei der Ödementstehung eine zentrale Rolle spielen und in das Lymphgefäßsystem integrierte Lymphknotenregenerate eine erfolgsversprechende Therapieoption für das sekundäre Lymphödem darstellen.

Aufbauend auf eigenen Erfahrungen der erfolgreichen Regeneration von Lymphknotenfragmenten nach der Transplantation in die Subcutis am Schwein und an der Ratte, wurde ein Minischwein-Tiermodell für das sekundäre Lymphödem etabliert. Dabei wurden nach lokaler Bestrahlung der Leistengegend Lymphknotenstücke der kontralateralen Seite transplantiert und mittels Lymphsystem-spezifischen Wachstumsfaktoren stimuliert. Diese Transplantate wurden später mit bildgebenden Verfahren wie SPECT-CT lokalisiert und ihre Funktion untersucht.



Abb. 1: Darstellung von Lymphknoten-Transplantaten beim Minischwein mittels SPECT-CT

Zudem erfolgte eine immunhistologische Untersuchung der Lymphknotenfragmente. Die Vorergebnisse zeigen eine Lymphknotenfragment-Regeneration nach Gabe von Wachstumsfaktoren auch in vorbestrahlten, voroperierten Geweben. Die lymphatische Funktion regenerierter Fragmente konnte in den durchgeführten SPECT-CT Untersuchungen nachgewiesen werden. Durch die Kombination mehrerer etablierter chirurgischer Techniken und der Kooperation zwischen Grundlagenforschung und Wiederherstellungschirurgie wird eine zügige Translation der Ergebnisse in die Klinik angestrebt.

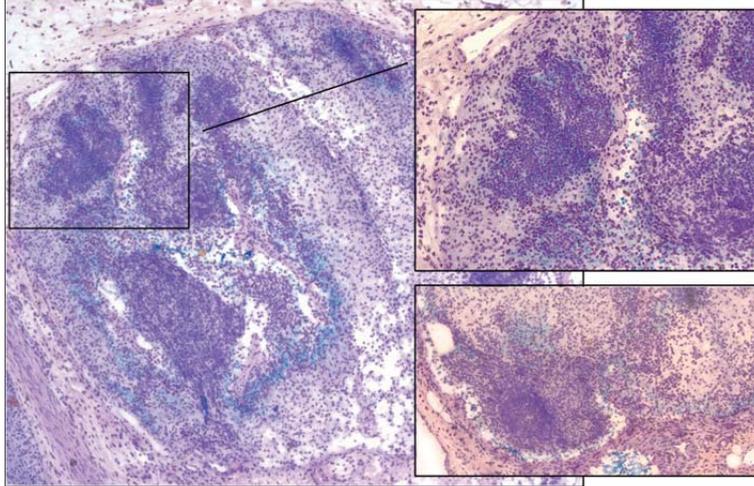


Abb. 2: H&E Färbung der regenerierten Fragmente nach Transplantation

1. Szuba A, Rockson SG. Lymphedema: classification, diagnosis and therapy. *Vasc Med* 1998; 3:145-56.
2. Robert Koch Institut. Dachdokumentation Krebs [online]. Krebsneuerkrankungen in Deutschland. Brustkrebs, Frauen (ICD 174). Available from internet: <http://www.rki.de>.
3. Williams AF, Franks PJ, Moffatt CJ. Lymphoedema: estimating the size of the problem. *Palliat Med* 2005; 19:300-13.
4. Gregl A, Pavi S, Pavi Z, Schauer A, Wilke C, Zinn H. [Stewart Treves syndrom of the edematous arm following breast cancer operation] (in German) *J Lymphol* 1988; 12: 66-83.
5. Földi M, Kubik S, Clodius L. Operative Behandlung. In: Földi M, Kubik S (eds). *Lehrbuch der Lymphologie*, 5. Auflage. München: Urban & Fischer, 2002: 317-25.
6. Thompson M, Korourian S, Henry-Tillman R et al. Axillary reverse mapping (ARM): a new concept to identify and enhance lymphatic preservation. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:1890-5.
7. Larson D, Weinstein M, Goldberg I, Silver B, Recht A, Cady B et al. Edema of the arm as a function of the extent of axillary surgery in patients with stage I-II carcinoma of the breast treated with primary radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12:1575-82.
8. Levick JR. Capillary filtration-absorption balance reconsidered in light of dynamic extravascular factors. *Exp Physiol* 1991; 76:825-57.

■ Projektleitung: Domingos Hadamitzky, Catarina (Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Nuklearmedizin MHH, Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie MHH, Institut für Immunologie MHH; Förderung: HiLF MHH

Weitere Forschungsprojekte

Zelltransplantation bei traumatischen Rückenmarkserkrankungen und Epilepsien

■ Projektleitung: Radtke, Christine (PD Dr. med); Kooperationspartner: Forschergruppe der DFG FOR 1103: Neurodegeneration und -regeneration bei ZNS-Erkrankungen des Hundes; Förderung: DFG FOR 1103, Arbeitsgruppe 5: Ra 1901/1-1 RA 19

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.), LZH; 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; 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

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.), Peck, Claas-Tido (Dipl. Biol.); Förderung: DFG

Effekte der autologen Lymphknotentransplantation an einem Lymphödemmodell bei der Ratte

■ Projektleitung: Domingos Hadamitzky, Catarina (Dr. med.); Kooperationspartner: Pabst, Reinhard (Prof. Dr.), Institut für Funktionelle und Angewandte Anatomie MHH, Institut für Immunologie MHH, Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie MHH, TiHo; Förderung: DFG

Keratinocytes and Matrix Metalloproteinases: driving force of wound contraction?

■ Projektleitung: Mirastschijski, Ursula (PD Dr. med. Dr. phil.), Schnabel, Reinhild (Dr. rer. nat.); Coger, Vincent (MSc), Fülbier, Angela (Dipl. Biochem.); Kooperationspartner: Kasper, Cornelia (PD Dr. rer. nat.), Institut für Techn. Chemie, Leibniz-Universität; Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe MHH; Förderung: European Research Council

Lehrprojekt PolyEurope - Postgraduate Lymphology Training in Europe

■ Projektleitung: Vogt, Peter (Prof. Dr. med.), Domingos Hadamitzky, Catarina (Dr. med.); Kooperationspartner: Uni Brescia, Center of Implementation of Research and Clinical Practice, Liverpool School of Tropical Medicine, Instituto Português de Oncologia, derby National Trust, ETZ, Sussex and Brighton University, Ärztekammer Niedersachsen; Förderung: EU, Lifelong Learning Programme

Remyelinisierung demyelinisierter Läsionen im ZNS durch Transplantation von Gliazellen

■ Projektleitung: Radtke, Christine (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Kocsis Jeffery (Prof. Dr.), Yale University; Förderung: NIH (NINDS): R01 NS43432

Verminderung des Ischämie-Reperfusionsschadens freier fasziokutaner Lappen durch kontinuierliche Perfusion mit serumfreien Medien

■ Projektleitung: Herold, Christian (Dr. med.); Förderung: HiLF MHH

Einfluss von Erythropoietin auf die Hautwundheilung durch Modulation der intrazellulären Signalproteine SMAD und SOCS

■ Projektleitung: Sorg, Heiko (Dr.med.); Kooperationspartner: Experimentielle 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; 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.), Molekulare und Zellphysiologie MHH; Förderung: Structmed MHH

In vivo- und in vitro-Untersuchung der Immunogenität von Spinnenseide als natürliches Biomaterial zum Einsatz im Tissue engineering

■ Projektleitung: Kuhbier, Jörn; Mirastschijski, Ursula (PD Dr. med.), Schäfer-Nolte, Franziska; Kooperationspartner: Beckmann, Erik (Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie MHH, Kasper, Cornelia (PD Dr. rer. nat.), Institut für Technische Chemie, Leibniz-Universität; Förderung: Structmed MHH

Antisense-Blockade Apoptose-inhibitorischer Proteine in Sarkomzellen

■ Projektleitung: Bucan, Vesna (Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: Choi, Claudia (Dr. med.); Förderung: Niedersächsische Krebsstiftung

Evaluation eines Konzeptes zur Antitumorthherapie durch Expressionsblockade Apoptoseinhibitorischer Proteine durch RNA Interferenz

■ Projektleitung: Bucan, Vesna (Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe MHH; Förderung: Arndt-Stiftung

Funktionelle Charakterisierung des antiapoptotischen Proteins LFG

■ Projektleitung: Bucan, Vesna (Dr. rer. biol. hum.); Förderung: Arndt-Stiftung

Regeneration des N. ischiadicus im Schaf durch Implantation biokompatibler Nervenkonstrukte in ein Nervendefektmodell in vivo

■ Projektleitung: Allmeling, Christina; Radtke, Christine (PD Dr. med.), Vogt, Peter (Prof.Dr.); Kooperationspartner: Waldmann, Karl-Heinz (Prof. Dr.), TiHo, Guggenheim, Merlin (Dr. med.), Universitätsspital; Förderung: Neurobionikstiftung

Spinnenseide als Wundverschluss

■ Projektleitung: Allmeling, Christina; Reimers, Kerstin (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Kasper, Cornelia (PD Dr. rer. nat.), Institut für Technische Chemie, Leibniz-Universität; Waldmann, Karl-Heinz (Prof. Dr.), TiHo; Förderung: TUI Stiftung

Schule und Forschung-Spinnenseide in der Medizin

■ Projektleitung: Allmeling, Christina; Kooperationspartner: Gube, Betina, IGS Peine; Förderung: Robert-Bosch Stiftung NaT-Working

Neovaskularisation in einer 3-dimensionalen Matrix aus Spinnenseide im Chorioallantois- Membran Modell

■ Projektleitung: Reimers, Kerstin (Dr. rer. nat.); Allmeling, Christina; Förderung: Jungstiftung für Wissenschaft und Forschung

Ökogarten verbindet Schule und Forschung - Spinnenseide in der Medizin (Bionik)

■ Projektleitung: Allmeling, Christina; Reimers, Kerstin (Dr. rer. nat.); Förderung: Robert Bosch Stiftung

Phänotypische Charakterisierung von olfaktorischen Gliazellen

■ Projektleitung: Radtke, Christine (Dr.med.); Kooperationspartner: Kocsis, Jeffery (Prof. Dr.), Yale University; Förderung: VAMC, West Haven

Untersuchung von neurotrophen Faktoren bei Keratinocyten

■ Projektleitung: Radtke, Christine (Dr.med.); Kooperationspartner: Kocsis, Jeffery (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 (MD); Förderung: Dr. Karl Wilder Stiftung

Reconstruction of the New Zealand white Rabbit Achilles Tendon Defect using an in vitro tissue engineered long Tendon Construct

■ Projektleitung: Reimers, Kerstin (Dr. rer. nat.), Coger, Vincent (M.Sc.); Förderung: AO Research Foundation

Stammzell-besiedelte Spinnenseide als autologer Faszienersatz für Hernienoperationen

■ Projektleitung: Mirastschijski, Ursula (PD Dr. med. Dr. phil), Kuhbier, Jörn, Vogt, Peter (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kasper, Cornelia (PD Dr. rer. nat.), Institut für Technische Chemie, Leibniz-Universität; Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Die kardiale Dysfunktion nach Verbrennungstrauma und Sepsis

■ Projektleitung: Niederbichler, Andreas (Dr. med.); Förderung: General Motors Burn Research

Teilnahme an der bereits abgeschlossenen doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Parallelgruppenstudie zur Untersuchung der Effektivität von Zesteem (17 β -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. med.), Vogt, Peter (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Wilhelmi, Mathias (PD Dr. med.), Pflaum, Michael, Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie MHH; Förderung: asclepios Medizintechnik

Effekt von Strattice[®] auf epitheliale Migration und Wundkontraktion

■ Projektleitung: Mirastschijski, Ursula (PD Dr. med. Dr. phil), Schnabel; Reinhild (Dr. rer. nat.), Kerzel, Corinna; Förderung: KCI

Insight in Human Skin Aging - In vivo assessment of Microcirculation and Histomorphology using Reflectance-Mode Confocal Microscopy

■ Projektleitung: Altintas, Mehmet (PD Dr. med.)

Attack the tumor counterattack: C-Flip expression in Jurkat-T-cells protects against apoptosis induced by co-culture with SW620 colorectal adenocarcinoma cells

■ Projektleitung: Steiert, Andreas (Dr. med.), Sendler, Daniel

MRT Volumetrie der Mamma nach autologer Fetttransplantation

■ Projektleitung: Vogt, Peter (Prof. Dr. med.), Herold, Christian (Dr. med.)

Vergleichende Untersuchung der ischämischen Früh- vs Spätconditionierung freier Muskellappen-transplantate zur unteren Extremität mittels Mikrodialyse

■ Projektleitung: Jokuszies, Andreas (Dr. med.); Neubert, Nils

Fokussierte Stosswellentherapie bei Cellulite - eine randomisierte klinische Studie (CelluShock-2009, ClinicalTrials.gov NCT00947414)

■ Projektleitung: Knobloch, Karsten (Prof. Dr. med.)

Originalpublikationen

Allmeling C. Haltung und Entwicklung des AndersonsQuerzahnmolch *Ambystoma andersoni*. *Elaphe* 2010;18(3):30-38

Altintas AA, Stasch T, Oezcelik A, Altintas MA. In vivo comparison of microcirculation and histomorphology of two different flap donor sites. *Microsc Res Tech* 2010;DOI: 10.1002/jemt.20906

Aust M, Knobloch K, Gohritz A, Vogt PM, Fernandes D. Percutaneous collagen induction therapy for hand rejuvenation. *Plast Reconstr Surg* 2010;126(4):203e-204e

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;36(6):836-843

Aust MC, Knobloch K, Vogt PM. Percutaneous collagen induction therapy as a novel therapeutic option for *Striae distensae*. *Plast Reconstr Surg* 2010;126(4):219e-220e

Bucan V, Adili MY, Choi CY, Eddy MT, Vogt PM, Reimers K. Transactivation of lifeguard (LFG) by Akt-/LEF-1 pathway in MCF-7 and MDA-MB 231 human breast cancer cells. *Apoptosis* 2010;15(7):814-821

Bucan V, Reimers K, Choi CY, Eddy MT, Vogt PM. The anti-apoptotic protein lifeguard is expressed in breast cancer cells and tissues. *Cell Mol Biol Lett* 2010;15(2):296-310

Busche MN, Gohritz A, Seifert S, Herold C, Ipaktchi R, Knobloch K, Vogt PM, Rennekampff HO. Trauma mechanisms, patterns of injury, and outcomes in a retrospective study of 71 burns from civil gas explosions. *J Trauma* 2010;69(4):928-933

Busche MN, Stahl GL. Role of the complement components C5 and C3a in a mouse model of myocardial ischemia and reperfusion injury. *Ger Med Sci* 2010;8:Doc20

Florath I, Albert A, Boening A, Ennker IC, Ennker J. Aortic valve replacement in octogenarians: identification of high-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37(6):1304-1310

Gulbins H, Ennker IC, Malkoc A, Ennker JC. Female gender does not increase perioperative risk in coronary bypass surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2010;58(7):403-407

Hadamitzky C, Spohr H, Debertin AS, Guddat S, Tsokos M, Pabst R. Age-dependent histoarchitectural changes in human lymph nodes: an underestimated process with clinical relevance. *J Anat* 2010;216(5):556-562

Hassanein W, Hegazy YY, Albert A, Ennker IC, Rosendahl U, Bauer S, Ennker J. Short term outcomes of total arterial coronary revascularization in patients above 65 years: a propensity score analysis. *J Cardiothorac Surg* 2010;5:25

Herold C, Gohritz A, Meyer-Marcotty M, Steiert A, Jokuszies A, Vaske B, Vogt PM. Is There an Association between Comorbidities and the Outcome of Microvascular Free Tissue Transfer. *J Reconstr Microsurg* 2011;27(2):127-132

Herold C, Knobloch K, Grimme M, Vogt PM. Does the Injection Plane Matter in Autologous Fat Transplantation. *Aesthetic Plast Surg* 2010;34(5):678-679

Herold C, Reichelt A, Stieglitz LH, Dettmer S, Knobloch K, Lotz J, Vogt PM. MRI-Based Breast Volumetry-Evaluation of Three Different Software Solutions. *J Digit Imaging* 2010;23(5):603-610

Herold C, Ueberreiter K, Cromme F, Busche MN, Vogt PM. MRT-Volumetrie der Mamma zur Kontrolle der Fettresorptionsrate nach autologem Lipotransfer. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2010;42(2):129-134

Hesse E, Kluge G, Atfi A, Correa D, Haasper C, Berding G, Shin HO, Viering J, Langer F, Vogt PM, Krettek C, Jagodzinski M. Repair of a segmental long bone defect in human by implantation of a novel multiple disc graft. *Bone* 2010;46(5):1457-1463

Jokuszies A, Niederbichler A, Herold C, Dodic T, Vogt PM. Die aktuelle S3-Leitlinie zur Prophylaxe der venösen Thromboembolie und ihre Implikation für die Plastische Chirurgie. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2010;42(4):251-259

Knobloch K. Comment on: Monitoring Achilles enthesitis in ankylosing spondylitis during TNF-alpha antagonist therapy: an ultrasound study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(7):1418-9; author reply 1419-20

Knobloch K. Exzentrisches Krafttraining bei Tendinopathien. *Sportverletz Sportschaden* 2010;24(4):187

Knobloch K, Ipaktchi R, Rennekampff HO, Vogt PM. Hand and facial burns related to liquefied petroleum gas (LPG) refuelling and cigarette smoking-an underestimated risk. *Burns* 2010;36(7):e140-2

Knobloch K, Joest B, Vogt PM. Cellulite and extracorporeal Shock-wave therapy (CelluShock-2009) - a Randomized Trial. *BMC Womens Health* 2010;10(1):29

- Knobloch K, Redeker J, Vogt PM. The need for randomized controlled trials in preoperative perforator imaging techniques. *Plast Reconstr Surg* 2010;126(2):680-1; author reply 681-2
- Knobloch K, Vogt PM. Die rekonstruktive Sequenz des 21. Jahrhunderts. Ein rekonstruktives Uhrwerk. *Chirurg* 2010;81(5):441-446
- Knobloch K, Vogt PM. The reconstructive clockwork of the twenty-first century: an extension of the concept of the reconstructive ladder and reconstructive elevator. *Plast Reconstr Surg* 2010;126(4):220e-2e
- Knobloch K, Vogt PM, Rennekampff HO. Composite tissue allotransplantation of the lower leg: a plastic surgeon's perspective. *Surgery* 2010;147(3):463-464
- Knobloch K, Yoon U, Vogt PM. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) statement and publication bias. *J Craniomaxillofac Surg* 2011;39(2):91-92
- Knobloch K, Yoon U, Vogt PM. Quality of reporting in poster versus oral presentations at the American Society of Plastic Surgeons 2008 conference in Chicago. *Plast Reconstr Surg* 2010;125(5):219e-221e
- Knobloch K, Yoon U, Vogt PM. Clinical trial quality and reporting quality in american society of plastic surgeons and german conference abstracts: a transatlantic perspective. *Plast Reconstr Surg* 2010;126(5):281e-2e
- Kuhbier JW, Allmeling C, Reimers K, Hillmer A, Kasper C, Menger B, Brandes G, Guggenheim M, Vogt PM. Interactions between spider silk and cells-NIH/3T3 fibroblasts seeded on miniature weaving frames. *PLoS One* 2010;5(8):e12032
- Kuhbier JW, Weyand B, Sorg H, Radtke C, Vogt PM, Reimers K. Stammzellen aus dem Fettgewebe : eine neue Ressource für die regenerative Medizin. *Chirurg* 2010;81(9):826-832
- Laurisch S, Jaedtko M, Demir R, Sorrentino SA, Kielstein JT, Rennekampff HO, Vogt PM, Meyer GP, Fuchs M, Klein G, Drexler H, Schieffer B, Napp LC. Allopurinolinduziertes Hypersensitivitätssyndrom mit Todesfolge. *Med Klin (Munich)* 2010;105(4):262-266
- Lorenzen J, Krämer R, Kliem V, Bode-Boeger SM, Veldink H, Haller H, Fliser D, Kielstein JT. Circulating levels of osteopontin are closely related to glomerular filtration rate and cardiovascular risk markers in patients with chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest* 2010;40(4):294-300
- Lorenzen J, Krämer R, Vogt PM, Knobloch K. Systematische Literaturanalyse über exzentrisches Training bei chronischer Patellatendinopathie: Gibt es einen Standard. *Sportverletz Sportschaden* 2010;24(4):198-203
- Lorenzen JM, Nickel N, Kramer R, Golpon H, Westerkamp V, Olsson KM, Haller H, Hoepfer MM. Osteopontin in patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Chest* 2010;DOI: 10.1378/chest.10-1146
- Meller R, Neddermann A, Willbold E, Hesse E, Haasper C, Singh A, Knobloch K, Krettek C, Hankemeier S. The relation between tunnel widening and bone mineral density after anterior cruciate ligament reconstruction: an experimental study in sheep. *Arthroscopy* 2010;26(4):481-487
- Menger B, Vogt PM, Allmeling C, Radtke C, Kuhbier JW, Reimers K. AmbLOXe-An Epidermal Lipoxigenase of the Mexican Axolotl in the Context of Amphibian Regeneration and Its Impact on Human Wound Closure In Vitro. *Ann Surg* 2010;DOI: 10.1097/SLA.0b013e318207f39c
- Menger B, Vogt PM, Jacobsen ID, Allmeling C, Kuhbier JW, Mutschmann F, Reimers K. Resection of a large intra-abdominal tumor in the Mexican axolotl: a case report. *Vet Surg* 2010;39(2):232-233
- Meyer-Marcotty M, Jungling O, Vaske B, Vogt PM, Knobloch K. Standardized combined cryotherapy and compression using Cryo/Cuff after wrist arthroscopy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011;19(2):314-319
- Meyer-Marcotty M, Rennekampff H, Haerle M, Knobloch K, Vogt P. Composite tissue allotransplantation in Europe. Logistics and infrastructure of a centre. *Ann Transplant* 2010;15(3):87-92
- Meyer-Marcotty MV, Redeker J, Knobloch K, Altintas MA, Vogt PM. Zertifizierte Brustzentren in Deutschland: Beteiligung der Plastischen Chirurgie. *Chirurg* 2010;DOI: 10.1007/s00104-010-1993-4
- Mirastschijski U, Schnabel R, Claes J, Schneider W, Agren MS, Haaksma C, Tomasek JJ. Matrix metalloproteinase inhibition delays wound healing and blocks the latent transforming growth factor-beta1-promoted myofibroblast formation and function. *Wound Repair Regen* 2010;18(2):223-234
- Mirastschijski U, Schnabel R, Claes J, Schneider W, Agren MS, Haaksma C, Tomasek JJ. Einsatzmöglichkeiten von synthetischen Matrix Metalloproteinase-Inhibitoren zur Prävention von Narbenkontrakturen. *Vasomed* 2010;22(4):118-119
- Mirastschijski U, Schnabel R, Naumann M, Kähne T. Novel plant metalloproteinase from *Dieffenbachia seguine* causes fingertip necrosis. *Br J Dermatol* 2010;162(5):1150-1152
- Mirastschijski U, Vogt PM. Intraaxonal uptake and transport of marker proteins: Novel ways of tracing peripheral nerve regeneration. *Med Hypotheses* 2011;76(1):110-112
- Niederbichler AD, Papst S, Claassen L, Jokuszies A, Ipaktchi K, Reimers K, Hirsch T, Steinstraesser L, Kraft T, Vogt PM. Burn-induced organ dysfunction: vagus nerve stimulation improves cardiac function. *Eplasty* 2010;10:e45
- Ou L, Li W, Zhang Y, Wang W, Liu J, Sorg H, Furlani D, Gäbel R, Mark P, Klopsch C, Wang L, Lützwang K, Lendlein A, Wagner K, Klee D, Liebold A, Li RK, Kong D, Steinhoff G, Ma N. Intracardiac injection of matrigel induces stem cell recruitment and improves cardiac functions in a rat myocardial infarction model. *J Cell Mol Med* 2010;DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01086.x
- Radtke C, Lankford KL, Wewetzer K, Imaizumi T, Fodor WL, Kocsis JD. Impaired spinal cord remyelination by long-term cultured adult porcine olfactory ensheathing cells correlates with altered in vitro phenotypic properties. *Xenotransplantation* 2010;17(1):71-80
- Radtke C, Sinis N, Sauter M, Jahn S, Kraushaar U, Guenther E,

Rodemann HP, Rennekampff HO. TRPV Channel Expression in Human Skin and Possible Role in Thermally Induced Cell Death. *J Burn Care Res* 2011;32(1):150-159

Rennekampff HO, Busche MN, Knobloch K, Tenenhaus M. Is UV radiation beneficial in postburn wound healing. *Med Hypotheses* 2010;75(5):436-438

Rennekampff HO, Reimers K, Gabka CJ, Germann G, Giunta RE, Knobloch K, Machens HG, Pallua N, Ueberreiter K, Heimbürg D, Vogt PM. Möglichkeiten und Grenzen der autologen Fetttransplantation: "Consensus Meeting" der DGPRAC in Hannover, September 2009. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2010;42(2):137-142

Sorg H, Kuhbier JW, Menger B, Reimers K, Harder Y, Vogt PM. Die Rolle von Erythropoietin bei der Verbesserung der Wundheilung. *Chirurg* 2010;81(11):993-998

Sorg H, Mirastschijski U, Vogt PM. Dekubitalulzera - Prophylaxe und Therapie. *Allgemeinarzt* 2010;32(12):10

Steiert A, Hille U, Burke W, Gohritz A, Zilz S, Herold C, Vogt PM. Subcutaneous wash-out procedure (SWOP) for the treatment of chemotherapeutic extravasations. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011;64(2):240-247

Ueberreiter K, von Finkenstein JG, Cromme F, Herold C, Tanzella U, Vogt PM. BEAULI - eine neue Methode zur einfachen und zuverlässigen Fettzell-Transplantation. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2010;42(6):379-385

Vogt PM, Busche MN. Evaluation of infrastructure, equipment and training of 28 burn units/burn centers in Germany, Austria and Switzerland. *Burns* 2011;37(2):257-264

Vogt PM, Gohritz A, Haubitz M, Steiert A. Reconstruction of Nasal Deformity in Wegener's Granulomatosis: Contraindication or Benefit. *Aesthetic Plast Surg* 2010;DOI: 10.1007/s00266-010-9568-9

Vogt PM, Peters T, Rennekampff HO, Knobloch K, Jokuszies A. One-stage reconstruction of the entire pubic, vulvar and perineal area by pedicled anterior thigh musculo-fasciocutaneous flap. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010;63(8):1395-1397

Yoon U, Knobloch K. Reporting quality in evidence-based studies. *J Am Coll Surg* 2010;210(4):533

Yoon U, Knobloch K, Vogt PM. Reporting and methodological quality in evidence-based medicine studies in burn surgery. *Burns* 2010;36(8):1318

Übersichtsarbeiten

Aust MC, Jokuszies A, Fernandes D, Vogt PM. Medical needling: improving the appearance of hypertrophic burn-scars. *Ger Med Sci* 2009;Doc08dgdch9405

Knobloch K, Hüfner T. Konservative Behandlung der Achilles-tendinopathie. *Unfallchirurg* 2010;113(9):705-711

Kuhbier JW, Weyand B, Radtke C, Vogt PM, Kasper C, Reimers K. Isolation, Characterization, Differentiation, and Application of Adipose-Derived Stem Cells. *Adv Biochem Eng Biotechnol*

2010;123:55-105

Menger B, Reimers K, Kuhbier JW, Vogt PM. Lessons from the Mexican axolotl: amphibian limb regeneration and its impact on plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2010;125(6):260e-1e

Menger B, Vogt PM, Kuhbier JW, Reimers K. Applying amphibian limb regeneration to human wound healing: a review. *Ann Plast Surg* 2010;65(5):504-510

Radtke C, Wewetzer K, Reimers K, Vogt PM. Transplantation of olfactory ensheathing cells as adjunct cell-therapy for peripheral nerve injury. *Cell Transplant* 2010;DOI: 10.3727/096368910X522081

Vogt PM. Qualität - "aber sicher". *Plastische Chirurgie* 2009;10(4):209

Wewetzer K, Radtke C, Kocsis J, Baumgärtner W. Species-specific control of cellular proliferation and the impact of large animal models for the use of olfactory ensheathing cells and Schwann cells in spinal cord repair. *Exp Neurol* 2010;DOI : 10.1016/j.exp-neurol.2010.08.029

Buchbeiträge, Monografien

Adams HA, Vogt PM. Brandverletzung, Verbrennkrankheit. In: Leuwer M, Marx G, Trappe HJ, Zuzan O. [Hrsg.]: Checkliste Intensivmedizin : 163 Tabellen. 3, überarb Aufl Stuttgart u.a.: Thieme, 2010. S.528-538 (Checklisten der aktuellen Medizin)

Abstracts

2010 wurden 149 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Altintas, Mehmet (PD Dr. med.): Die Bedeutung der In vivo histomorphologischen Untersuchung in der Verbrennungsmedizin.

Aust, Matthias (PD Dr. med.): Medical Needling.

Ennker, Ina Carolin (PD Dr. med.): Mediastinitis und Sternomyelitis nach herzchirurgischen Eingriffen Ergebnisse eines aktuellen plastisch-chirurgischen Therapiealgorithmus.

Mirastschijski, Ursula (PD Dr. med. Dr. phil.): Matrix Metalloproteinasen in der Wundheilung.

Radtke, Christine (PD Dr. med.): Transplantation of Olfactory Ensheathing Cells for axonal regeneration and remyelination in the central and peripheral nervous system.

Master

Coger, Vincent (M. Sc.): Amelioration d'un tendon artificiel -collagene-cellules souches mesenchymateuses-avec de la soie d'araignee.

Mazur, Karolina (M. Sc.): Master: Scherstress-abhängige Genexpression von Endothelin1, ICAM-1 und VCAM-1 - Bedeutung für den Ischämie induzierten Reperfusionsschaden.

Stipendien

Adiguna, Hermawan (Dr. med.): Untung Terus Sejahtera, Electro Static Powder Coating, Bogor/Indonesien.

An, Yang: Southern Medical University (SMU), Guangzhou, China.

Alkhalaf, Hani Mohammed (Dr. med.): Regierung Saudi-Arabien.

Al Shilblack, Morad: Universität Al-Baath, Syrien.

Aziz, Hasan: Regierung Saudi-Arabien.

Radtke, Christine (PD Dr. med.): Fellow der Volkswagen Stiftung.

Radtke, Christine (PD Dr. med.): Förderung durch das Mentoring Programm für Nachwuchswissenschaftlerinnen der Medizinischen Hochschule Hannover 2009-2010.

Schäfer-Nolte, Franziska: Strucmed MHH.

Suchanova, Eva (B.Sc.): Lifelong Learning Programme - ERASMUS Programme.

Väljeyeva, Gülschän: Regierung Aserbaidschan.

Wissenschaftspreise

Herold, Christian (Dr. med.): FESSH Travel Award.

Mirastshijki, Ursula (PD Dr. med. Dr. phil.): Victor-von-Bruns Preis, deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung; Wissenschaftspreis der Deutschen Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen.

Radtke, Christine (PD Dr. med.): Auszeichnung von der International Association of Neurorestoration auf der Third Annual Conference (IANRAC III) für den Vortrag mit dem Titel „Transplantation of olfactory ensheathing cells as adjunct cell-therapy for peripheral nerve injury, April 23-25, 2010, Beijing, China; „Our Common Future Fellow“ zur internationalen Vernetzung von Spitzenwissenschaftlern und Stipendiat der Volkswagenstiftung; Federation of European Societies for Surgery of the Hand (FESSH): Junior Travel Award 2010 zur Hospitation im Royal National Orthopedic Hospital, London/ Stanmore, UK in der Peripheral Nerve Injury Unit, Consultant Prof. Thomas Carlstedt.

Vogt, Peter (Prof. Dr. med.): Beste Paper Präsentation bei dem Jahrestreffen der ASPS; 2010 in Toronto für den Vortrag „A Novel Nerve Graft Based On Spider Silk Fibres Enables Axonal Regeneration and Remyelination in Long Distance Nerve Defects in Adult Sheep“; Niederbichler, Andreas, (Dr. med.), Jokuszies, Andreas (Dr. med.): Ernst Ungeheuer Preis 2010 der deutschen Gesellschaft für Chirurgie für den Filmbeitrag: Die Steigbügelplastik.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Vogt, Peter (Prof. Dr. med.): Fachgutachter Gremien: Internationaler Fachgutachter der Akademischen Berufungen an den Universitäten Leuven, Amsterdam, Boston (jeweils Plastische Chirurgie) European Association of Plastic Surgeons Fachgutachter Zeitschriften: Tissue engineering World Journal for Surgery and Oncology Melanoma Research European Journal of Trauma and Emergency Surgery Burns Experimental Dermatology Handchirurgie Mikrochirurgie Plastische Chirurgie (wissenschaftlicher Beirat) Annals of Plastic Surgery Herausgeberschaften: European Journal of Wound and Burns Management Online Journal Medical Equipment Insides Herausgeber GMS Verbrennungsmedizin Der Unfallchirurg (wissen-

schaftlicher Beirat) Herausgeber CME „Der Chirurg“ Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (Präsident) Berufsverband der Deutschen Chirurgen (Vertreter Plastische Chirurgie) Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (Vertreter Plastische Chirurgie) Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie Deutschsprachige Arbeitsgemeinschaft für Mikrochirurgie und Handchirurgie Plastic Surgery Research Council, USA American Society of Plastic Surgeons Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie Deutsche Gesellschaft für Senologie Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin (Beirat) Plastic Surgery Research Council European Burn Association International Society for Burn Injuries European Association of Plastic Surgeons Federation of International Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgeons (Delegate) Forschungsverbände: Transdisziplinärer SFB in Zusammenarbeit der medizinischen Hochschule Hannover, der Leibniz-Universität Hannover und der Tierärztlichen Hochschule Hannover; SFB TR37.

Rennekampff, Hans-Oliver (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 Lenkungscommission „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 Mitgliedschaften in wissenschaftlichen 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 (Prof. 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 The Lancet Plastic Reconstructive Surgery American Journal of Sports Medicine Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy British Journal of Sports Medicine BMC Musculoskeletal Disorders American Journal of Cardiology Air Medical Journal Eur J Cardiothoracic Surgery Sportorthopädie Sporttraumatologie Sportverletzung Sportschaden Acta Physiologica Vaccine European Journal for Ultrasound Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: Fellow American College of Surgeons (FACS) American Society of Plastic Surgeons (ASPS) Deutsche Arbeitsgemeinschaft Mikrochirurgie (DAM) Plastic Surgery Research Council (PSRC) Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und n Chirurgen (DGPRÄC) Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention (DGSP) International Society for Mountain Medicine Gesellschaft für Sportorthopädie und -traumatologie (GOTS) Federation Internationale du sports medicine (FIMS) Air Medical Physician

Association (AMPA) 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).

Altintas, Mehmet Ali (PD Dr. med.): Fachgutachter Zeitschriften: British Journal of Dermatology Clinical and experimental Dermatology .

Aust, Matthias (PD Dr. med.): Herausgeberschaften: Fachbeirat DERM.

Ennker, Ina Carolin (PD Dr. med.): Fachgutachter Zeitschriften: The thoracic and Cardiovascular Surgeon.

Mirastschijski, Ursula (PD Dr.med. Dr. phil.): Fachgutachter Zeitschriften: Tissue engineering Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: European Tissue Repair Society Mitglied des wissenschaftlichen Gremiums des Organizing Committees des 14. Jahreskongresses der Deutschen Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung.

Radtke, Christine (PD Dr.med.): Fachgutachter Zeitschriften: Stem Cells and Development Brain Research JBPPNI Neuroscience letters Biomacromolecules Cell Transplantation Eplasty Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCh) Deutsche Arbeitsgemeinschaft Mikrochirurgie (DAM) Plastic Surgery Research Council (PSRC) Deutsche Gesellschaft für Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie (DGPRÄC) European Plastic Surgery Research Council (EPSRC) Society of Neuroscience American Burn Society Forschungsverbünde: DFG Forschergruppenantrag FOR 1103 Neurodegeneration und -regeneration bei ZNS-Erkrankungen des Hundes.

Gohritz, Andreas (Dr.med.): Fachgutachter Gremien: FESSH (Council member) Fachgutachter Zeitschriften: BURNS J Hand Surg (European) Mitgliedschaften in wissenschaftlichen 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 in wissenschaftlichen Gesellschaften: DGPAEC.

Herold, Christian (Dr.med.): Fachgutachter Zeitschriften: JBPPNI Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: DGPAEC.

Meyer-Marcotty, Max (Dr.med.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: DGPRÄC DGCH DGS.

Menger, Björn: Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: Gründungsmitglied des European Plastic Surgery Research Council, Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundtherapie.

Niederbichler, Andreas (Dr.med.): Fachgutachter Gremien: Leitlinienkoordinator „Lokalthherapie chronischer Wunden“, S3-Leitlinie, Deutsche Gesellschaft für Wundbehandlung (DGfW) Fachgutachter Zeitschriften: Annals of Surgery Burns Journal of Surgical Research Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: DGPRÄC DGC ABA NYAS Shock Society DGfW.

Reimers, Kerstin (Dr. rer. nat.) : Fachgutachter Gremien: Sander Stiftung AO research foundation Fachgutachter Zeitschriften: Acta Biochimica Biophysica Sinica Apoptosis Cellular and Molecular Life Sciences International Journal of Biochemistry and Cell Biology Stem Cell Research Tissue engineering.

Weyand, Birgit (Dr.med.): Fachgutachter Zeitschriften: Tissue engineering Mitgliedschaften wissenschaftliche Gesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie (DGPRÄC) Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCh) European Plastic Surgery Research council (EPSRC).

Patente

Vogt, Peter (Prof. Dr. med.), Menger, Björn (MD), Reimers, Kerstin (Dr. rer. nat.), MHH :PCT/EP09007190.3 „lipoxigenase and its use in wound healing“.

Klinik für Orthopädie (Annastift)

■ Direktor: Prof. Dr. Henning Windhagen

Tel.: 0511 / 5354-340 • E-Mail: orthopaedie.dka@ddh-gruppe.de • www.orthopaedie-mhh.de

Forschungsprofil

In der Orthopädischen Klinik konzentrieren sich die Forschungsaktivitäten auf die In-vitro- und In-vivo-Gelenkinematik, 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 2010 für vier weitere Jahre (2011 bis 2014) bewilligt. Neben dem Sonderforschungsbereich konnten umfangreiche Mittel für weitere Forschungsprojekte von der DFG, dem BMBF, öffentlichen Stiftungen sowie Industrieförderungen akquiriert werden. Eine Patentanmeldung rundet 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, Gelenkinematoren, 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

Was passiert beim Gehen - die instrumentelle, dreidimensionale Bewegungsanalyse

Die menschliche Fortbewegung wird durch ein komplexes Zusammenspiel des muskuloskelettalen Bewegungsapparates, der menschlichen Motorik und der Positionswahrnehmung ermöglicht. Am Bewegungsanalysezentrum der Orthopädischen Klinik der MHH ist es durch die dort angewandte Methode der instrumentierten, dreidimensionalen Bewegungsanalyse möglich, die komplexen Mechanismen, die auf den muskuloskelettalen Bewegungsapparat wirken, direkt am Patienten zu erfassen und unterstützend, als zusätzliches diagnostisches Hilfsmittel für den behandelnde Arzt oder Therapeuten aufzubereiten. Die Messmethode der instrumentellen, dreidimensionalen Bewegungsanalyse kommt sowohl im klinischen Routinebetrieb, als auch in der angewandten klinischen und experimentellen Grundlagenforschung zur Anwendung.

Durch Drittmittelprojekte gelang es dem Labor für Biomechanik und Biomaterialien der Orthopädischen Klinik der MHH in den letzten drei Jahren ein hochmodernes Bewegungsanalysezentrum aufzubauen. Das Bewegungsanalysezentrum der Orthopädischen Klinik der MHH ist vernetzt im Muskuloskelettalen Forschungsnetzwerk (MSB-net) der DGOOC.



Abb. 1: Das Bewegungsanalysezentrum der Orthopädischen Klinik der MHH ist auf ca. 200 qm in einem Mehrzweckgebäude auf dem Gelände des Annastifts untergebracht und mit hochleistungsfähiger Messtechnik ausgestattet. Im September 2008 wurde der routinemäßige Messbetrieb aufgenommen.

Klinische Anwendung

Das Bewegungsanalysezentrum verfolgt das Ziel, die klinischen Ergebnisse der angewandten modernen Orthopädie und Orthopädischen Chirurgie objektiv zu erfassen und qualitativ-quantitativ aufzubereiten. Es werden Fragestellungen zur Vor- und Nachsorgeuntersuchung operativer Eingriffe, zur orthopädischen Schuh- und Einlagenversorgung oder der präventiven Belastungsanalyse bearbeitet. Auch die Optimierung der prothetischen Versorgung bei ober- bzw. unterschenkelamputierten Patienten im Rahmen sozialmedizinischer Gutachten, die in Kooperation mit dem Orthopädie-Technik-Unternehmen JOHN+BAMBERG durchgeführt werden, steht im Fokus des Interesses.

Angewandte klinische und experimentelle Grundlagenforschung

Neben klinischen Fragestellungen werden auch klinische Studien im Bewegungsanalysezentrum bearbeitet. Die Projekte beschäftigen sich unter anderem mit der prä- und postoperativen Bewertung der Meniskustransplantation anhand funktioneller Parameter (Projektleitung PD Dr. med. G. von Lewinski). Ein weiteres Projekt untersucht operative Zugänge mit Kurzschaft-Hüftendoprothesen (Projektleitung Prof. Dr. med. H. Windhagen und PD Dr. med. G. von Lewinski). Hier steht der minimalinvasive Zugang im Fokus des Interesses, ob der Vergleich des postoperativen Verlaufes und Rehabilitationsprozesses mit dem Standardzugangsweg Vorteile bringt.

Ein Projektteam des Bewegungsanalysezentrums und des Labors für Biomechanik und Biomaterialien war beim diesjährigen Innovationswettbewerb Medizintechnik 2010 des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) erfolgreich beteiligt. Dabei erhielt die Arbeitsgruppe (Prof. Dr. med. H. Windhagen, PD Dr.-Ing. C. Hurschler, Dr. rer. biol. hum. F. Seehaus, Dipl.-Ing. B. Welke und Dr. med. T. Calließ) im Oktober diesen Jahres gemeinsam mit Forschungspartnern aus Hannover, Berlin, Duderstadt und Hamburg den Innovationspreis Medizintechnik zum Thema Projekte aus der industriellen Forschung (Modul „Transfer“). Die Projekt-Gesamtleitung liegt beim Prof. Dr.-Ing. M. Kraft vom Institut für Konstruktion, Mikro- und Medizintechnik der Technischen Universität Berlin.

Mit der Auszeichnung verknüpft ist die Finanzierung eines Verbundforschungsprojektes in Höhe von insgesamt knapp 1,2 Millionen Euro. In dem bewilligten Projekt meb-GO (Messtechnik basierte Gangbildoptimierung bei transfemorale Amputierten) sollen mobile Messmethoden zur Optimierung der Prothesenversorgung bei Oberschenkelamputierten entwickelt werden. Damit soll die technische Versorgungsqualität ebenso steigen, wie auf dem medizinischen Sektor insbesondere Haltungs- und Folgeschäden vermieden werden.

Das Projekt „Simulierte Belastungen im Bereich der transfemorale osseofixierten Endo-Exo-Prothese während des aufrechten Gehens - Experimentelle Validierung einer muskuloskelettalen Mehrkörpersimulation“ Welke B.¹, Hurschler C.¹, Schwarze M.¹, Oehler S.², Kraft M.², Seehaus F.²

¹) Medizinische Hochschule Hannover, Orthopädische Klinik im Annastift, Labor für Biomechanik und Biomaterialien

²) Technische Universität Berlin, Institut für Konstruktion, Mikro- und Medizintechnik

Die Mehrkörpersimulation (MKS) bietet die Möglichkeit Belastungen des muskuloskelettalen Bewegungsapparates nicht invasiv abzubilden. So erlaubt die MKS Untersuchungen durchzuführen, die aus ethisch-medizinischen Gründen instrumentell nicht möglich wären. Vor Anwendung der MKS ist eine Validierung erforderlich. Im Bereich der Belastungsanalyse bei Oberschenkelamputierten Patienten ergibt sich so die Möglichkeit, die zur MKS-Validierung benötigten Daten mittels eines mobilen Messsystems direkt im Bereich der Prothesenanbindung zu messen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Validierung des adaptierten MKS-Modells zur Belastungsbestimmung im Bereich der Prothesenanbindung vorzunehmen. Folgende Arbeitshypothese liegt dieser Studie zu Grunde:

Es soll eine im Rahmen von numerischen Simulationen zur erwartenden Übereinstimmung zwischen direkt gemessenen Belastungen und den durch die MKS bestimmten Belastungen an der Prothesenanbindung bestehen. Durch die Methode der instrumentellen Bewegungsanalyse (VICON, PlugInGait, AMTI) wird das Bewegungsverhalten beim Gehen in der Ebene von 4 einseitig Oberschenkelamputierte Probanden (6 Wdh. je Probanden) erfasst. Die Probanden tragen eine konventionelle Schaftversorgung mit einem mikroprozessorgeregeltem Kniepassteil (C-Leg, Otto Bock Healthcare). Der Oktapod, ein Dehnungsmessstreifenbasiertes mobiles Messsystem, wird zwischen Schaft und Kniegelenk in die Prothese integriert. Zeitgleich zur Bewegungsanalyse werden so die Belastungen am Einsatzort in allen drei Dimensionen erfasst.

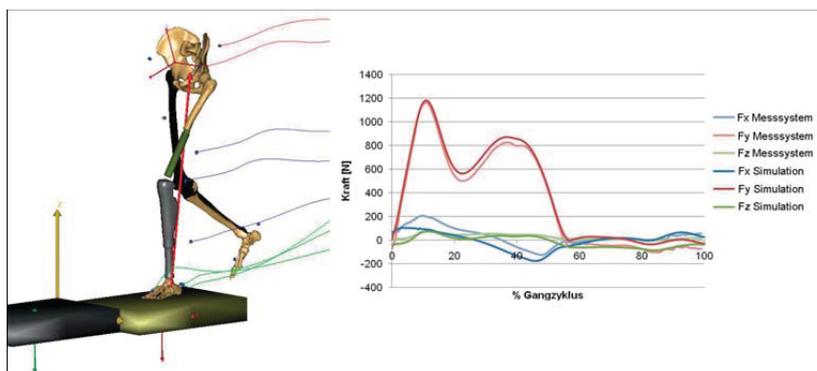


Abb. 3: An obersehenkelamputierten Patienten wurde ein mobiles Messsystem in die Schaftversorgung integriert. **Abb. Links:** Anhand des Mehrkörpermodells der unteren Extremität mit dargestellter Oberschenkelamputation und Kniepassteil konnten die wirkenden Kräfte berechnet und durch das mobile Messsystem direkt gemessen werden. **Abb. rechts:** Der beispielhafte Vergleich der Kräfte für einen Gangzyklus eines Probanden zeigt die gute Übereinstimmung der Simulation mit den direkt gemessenen Kräften.

Die in der Bewegungsanalyse erfassten Daten werden anschließend in die MKS (AnyBody Modeling System 4.1, CADFEM) importiert. Das zugrundeliegende MKS-Modell ist anhand der anthropometrischen Patientendaten skaliert, der Muskelapparat wird nicht berücksichtigt. Anschließend werden die Belastungen mittels inverser Dynamik berechnet. Die simulierten und die gemessenen Daten werden mittels einer Parameteranalyse paarweise verglichen und statistisch geprüft (SPSS 17).

Für das Gehen in der Ebene beträgt die max. axiale Belastung (Mittelwert \pm Standardabweichung) zum Zeitpunkt des Fersenauftrittes $121 \pm 19\% BW$ für die MKS und $116 \pm 28\% BW$ für den Oktapod. In der anterior-posterior Richtung beträgt die max. Belastung zum gleichen Zeitpunkt $22 \pm 13\% BW$ (MKS) und $24 \pm 11\% BW$ (Oktapod). Im Vergleich beträgt die gemittelte Abweichung der Wertepaare für die vertikale Belastung 7,4% und die anterior-posterior in Gangrichtung 30,2%. Die mittels einer MKS berechneten Belastungen werden in einem direkten Vergleich mit einem vom Probanden getragenen mobilen Messsystem verglichen und validiert. Gemessene und simulierte Belastungen zeigen eine Übereinstimmung, die im Rahmen der numerischen Simulation akzeptabel ist und entlang der Hauptbelastungsachse am besten war ($< 7,4\%$ Fehler). Somit ist aus unserer Sicht die MKS zur Bestimmung der Belastungen im Bereich der transfemorale osseofixierten Endo-Exo-Prothese während des Gehens ein geeignetes Instrumentarium.

Lehre

Neben der Patientenversorgung und der Forschung ist das Bewegungsanalysezentrum der Orthopädischen Klinik der MHH auch im Lehrbetrieb involviert. So bietet es eine Vorlesung im Rahmen von Lehrveranstaltungen für Studierende der Fachrichtung Maschinenbau und Biomedizin-Technik der Leibniz Universität Hannover sowie für die Fachhochschule Hildesheim im Rahmen einer Forschungsk Kooperation für Studierende des Bachelor-/Masterstudienganges Physiotherapie an. In den Veranstaltungen wird den Studenten ein Überblick über biomechanische Forschungsmethoden sowie deren klinische Anwendung gegeben. Neben Einblicken in das wissenschaftliche Arbeiten erhalten die Studierenden auch die Möglichkeit, in Form von praktischen Übungen das theoretisch erlernte Wissen auch in der praktischen Anwendung zu erleben. Auch für interne Fortbildungsmaßnahmen der Orthopädischen Klinik der MHH, z.B. dem Department Physiotherapie oder externer Gruppen wie im Rahmen der DFG-Exzellenz Akademie 2008 gewährt das Team gerne Einblicke in den Stand seiner Arbeit.

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: TU Berlin, IKMM Fachgebiet Medizintechnik (Gesamtkoordination Prof. Marc Kraft), TU Berlin, Institut für Energie und Automatisierungstechnik - Fachgebiet Regelungssysteme, Regabtech Research Lab GmbH; Otto-Bock Health Care; Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Weitere Forschungsprojekte

10 Jahre Knie-Revisionsendoprothetik im Annastift. Warum versagen Knieendoprothesen heute?

■ Projektleitung: Calließ, Tilman (Dr. med.)

AiF - Magnesium-Implantat zur Fusion an der HWS

■ Projektleitung: Daentzer, Dorothea (Dr. med.); Kooperationspartner: Universität Hannover, RWTH Aachen; Förderung: AiF

Behandlung der Osteochondralen Läsion des Talus im Stadium 2 und 3, Mikrofrakturierung vs. retrograder Ausräumung und Auffüllung

■ Projektleitung: Stukenborg-Colsman, Christina (Prof. Dr. med.); Förderung: Industrie

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, Niedersachsen Vorab

Biomechanische Stabilitätstestung des MTP 1 und TMT 1 Gelenkes in Abhängigkeit des Arthrodeseverfahrens

■ Projektleitung: Stukenborg-Colsman, Christina (Prof. Dr. med.)

Biomechanische Untersuchung verschiedener Sehnennahttechniken des geschlagenen Spinnenseidenfadens gegen Prolene im Schweinesehenkonstrukt

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Förderung: Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie - MHH

Development of Nanostructured Magnesium Alloys as Biomaterials

■ Projektleitung: Projektleiter: Witte, Frank (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Techion, Haifa, Israel; Förderung: Germ-Israeli Foundation (GIF)

Die Behandlung des Hallux valgus mittels „halluxsan® Hallux Valgus“- Schiene

■ Projektleitung: Stukenborg-Colsman, Christina (Prof. Dr. med.); Förderung: Industrie

Eine ganganalytische Betrachtung - Minimalinvasiver vs. Standardzugang in der Hüfttotalendoprothetik: Ein Vergleich des postoperativen Verlaufes und Rehabilitationsprozesses

■ Projektleitung: Lewinski, Gabriela (PD Dr. med.)

Einfluss propriozeptiver Einlagen auf die Wirbelsäulenstatik bei leichten idiopathischen Skoliosen

■ Projektleitung: Daentzer, Dorothea (Dr. med.); Förderung: Industrie

Evaluierung der FE-Methode zur Verankerung der Kurzschaftprothese

■ Projektleitung: Flörkemeier, Thilo (Dr. med.); Kooperationspartner: Leibniz Universität

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)

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

Nanos-RSA Studie

■ Projektleitung: Thorey, Fritz (PD Dr. med.); 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)

Minimalinvasiver vs. Standardzugang in der Hüfttotalendoprothetik: Ein Vergleich des postoperativen Verlaufes und Rehabilitationsprozesses

■ Projektleitung: Flörkemeier, Thilo (Dr. med.); Förderung: Industrie

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)

Outcome nach LWS-Spondylodese mit und ohne Orthese - eine RSA-Studie

■ Projektleitung: Daentzer, Dorothea (Dr. med.); Förderung: Industrie

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

Partial Knee Kinematix

■ Projektleitung: Calließ, Tilman (Dr. med.); Förderung: Industrie

Prä- und postoperative Bewertung der Meniskustransplantation anhand funktioneller Parameter

■ Projektleitung: von Lewinski, Gabriela (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Universität Gent, Belgien; Förderung: Stiftung

QuReGe - Funktionelle Qualitätssicherung von Regenerativen Gewebeersatzmaterialien für Knorpel und Meniskus

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: EndoLab Mechanical Engineering GmbH TTT GmbH co.don AG TETEC AG Arthro Kinetics AG Jenpolymers Ltd Orteq; AG Experimentelle Rheumatologie, Eisenberg; Labor für Biomechanik und experimentelle Orthopädie, Mannheim; Zentrum für muskuloskeletale Forschung der TUM, München; Division of Experimental Orthopaedics, Heidelberg; IAM und Orthopädische Klinik, Aachen; Förderung: BMBF

Rare Earth Containing Mg Alloys as Bioamaterials

■ Projektleitung: Witte, Frank (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Peking University, China; Förderung: DAAD

Resorbierbare Implantatwerkstoffe auf Basis von Mg Faserstrukturen

■ Projektleitung: Witte, Frank (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Fraunhofer IFAM, Dresden; Förderung: BMBF

Retrospektive Studie von 100 konsekutiven Hüftgelenkdysplasien 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 transkutane, 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

Ursachenbestimmung und Outcomeanalyse bei frühzeitiger aseptisch? bedingter Knie-TEP-Lockerung

■ Projektleitung: Calließ, Tilman (Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für Pathologie - MHH

Validierung von Tiermodellen für die in vitro-Testung verschiedener Wirbelsäulenimplantate

■ Projektleitung: Daentzer, Dorothea (Dr. med.); Förderung: HiLF MHH

Vergleich der Diagnose nach Röntgen/MR-Arthrographie und Arthroskopie an der Hüfte

■ Projektleitung: von Lewinski, Gabriela (PD Dr. med.)

meb-GO; Messtechnik-basierte Gangbildoptimierung bei transfemural Amputierten

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Förderung: BMBF

Originalpublikationen

Bach FW, Bormann D, Seitz JM, Borchers L, Hübsch C, Jendras M, Stiesch M, Behrens P, Menzel H, Ostermeier S, Denkena B, Glasmaier B, Lenarz T. Forschungsrichtungen der Materialentwicklung im Sonderforschungsbereich Biomedizintechnik. Biomed Tech (Berl) 2010;55(Suppl.1):97-100

Becher C, Driessen A, Hess T, Longo UG, Maffulli N, Thermann H. Microfracture for chondral defects of the talus: maintenance of early results at midterm follow-up. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2010;18(5):656-663

Becher C, Huber R, Thermann H, Ezechieli L, Ostermeier S, Wellmann M, von Skrbensky G. Effects of a surface matching articular resurfacing device on tibiofemoral contact pressure: results from continuous dynamic flexion-extension cycles. Arch Orthop Trauma Surg 2011;131(3):413-419

Becher C, Suzwart T, Ronstedt P, Ostermeier S, Skwara A, Fuchs-Winkelmann S, Tibesku CO. Decrease in the expression of the type 1 PTH/PTHrP receptor (PTH1R) on chondrocytes in animals with

osteoarthritis. J Orthop Surg Res 2010;5:28

Bobby Kannan M, Singh Raman RK, Witte F, Blawert C, Dietzel W. Influence of circumferential notch and fatigue crack on the mechanical integrity of biodegradable magnesium-based alloy in simulated body fluid. J Biomed Mater Res B Appl Biomater 2010;DOI: 10.1002/jbm.b.31766

Bretin P, O'Loughlin PF, Suero EM, Kendoff D, Ostermeier S, Hüfner T, Krettek C, Citak M. Influence of femoral malrotation on knee joint alignment and intra-articular contract pressures. Arch Orthop Trauma Surg 2010;DOI: 10.1007/s00402-010-1210-4

Brinkman JM, Hurschler C, Agneskirchner JD, Freiling D, van Heerwaarden RJ. Axial and torsional stability of supracondylar femur osteotomies: biomechanical comparison of the stability of five different plate and osteotomy configurations. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2010;DOI: 10.1007/s00167-010-1281-3

- Brinkman JM, Hurschler C, Staubli AE, van Heerwaarden RJ. Axial and torsional stability of an improved single-plane and a new bi-plane osteotomy technique for supracondylar femur osteotomies. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010;DOI: 10.1007/s00167-010-1349-0
- Budde S, Jagodzinski M, Wehmeier M, Hurschler C, Richter B, Bröse M, Paulsen F, Tschernig T, Krettek C, Haasper C. No effect in combining chondrogenic predifferentiation and mechanical cyclic compression on osteochondral constructs stimulated in a bioreactor. *Ann Anat* 2010;192(4):237-246
- Daentzer D, Stüder D. Thoracic juxtafacet cyst (JFC) as a rare cause of myelopathy-an additional reference to support the instability theory. *Joint Bone Spine* 2010;77(2):178-180
- Daentzer D, Stüder D. Kyste juxta-articulaire thoracique (KJA), une cause rare de myélopathie - une référence supplémentaire confirmant l'hypothèse de l'instabilité. *Revue du Rhumatisme (Edition Française)* 2010;77(2):208-210
- Daentzer D, Stüder D, Wirth CJ. Muskularer Schiefhals. *Oper Orthop Traumatol* 2010;22(2):177-187
- Dedy NJ, Stangenberg M, Liem D, Hurschler C, Simmen B, Riner M, Marquardt B, Steinbeck J. Effect of posterior offset humeral components on range of motion in reverse shoulder arthroplasty. *Int Orthop* 2010;DOI: 10.1007/s00264-010-1079-4
- Ettinger M, Haasper C, Hankemeier S, Hurschler C, Breitmeier D, Krettek C, Jagodzinski M. Biomechanical characterization of double-bundle femoral press-fit fixation techniques. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011;19(3):363-371
- Floerkemeier T, Lutz A, Nackenhorst U, Thorey F, Waizy H, Windhagen H, von Lewinski G. Core decompression and osteonecrosis intervention rod in osteonecrosis of the femoral head: clinical outcome and finite element analysis. *Int Orthop* 2010;DOI: 10.1007/s00264-010-1138-x
- Floerkemeier T, Thorey F, Daentzer D, Lerch M, Klages P, Windhagen H, von Lewinski G. Clinical and radiological outcome of the treatment of osteonecrosis of the femoral head using the osteonecrosis intervention implant. *Int Orthop* 2010;DOI: 10.1007/s00264-009-0940-9
- Floerkemeier T, Thorey F, Hurschler C, Wellmann M, Witte F, Windhagen H. Stiffness of callus tissue during distraction osteogenesis. *Orthop Traumatol Surg Res* 2010;96(2):155-160
- Floerkemeier T, Wellmann M, Thorey F, Hurschler C, Witte F, Windhagen H. Comparison of bone mineral parameter measurements by dual-energy x-ray absorptiometry with bone stiffness measurements as indicators of the load-bearing capacity of regenerating bone. *J Orthop Trauma* 2010;24(3):181-187
- Heyse TJ, Becher C, Kron N, Ostermeier S, Hurschler C, Schofer MD, Tibesku CO, Fuchs-Winkelmann S. Patellofemoral pressure after TKA in vitro: highly conforming vs. posterior stabilized inlays. *Arch Orthop Trauma Surg* 2010;130(2):191-196
- Jagodzinski M, Ettinger M, Haasper C, Hankemeier S, Breitmeier D, Hurschler C, Krettek C. Biomechanische Analyse der Press-fit-Fixierung von Kreuzbandtransplantaten. *Unfallchirurg* 2010;113(7):532-539
- Janning C, Willbold E, Vogt C, Nellesen J, Meyer-Lindenberg A, Windhagen H, Thorey F, Witte F. Magnesium hydroxide temporarily enhancing osteoblast activity and decreasing the osteoclast number in peri-implant bone remodelling. *Acta Biomater* 2010;6(5):1861-1868
- Lerch M. Oberflächenersatz: ist die Gefäßversorgung mit zementierter Kappe schlechter? *Z Orthop Unfall* 2010;148(2):136
- Lutz A, Nackenhorst U, von Lewinski G, Windhagen H, Floerkemeier T. Numerical studies on alternative therapies for femoral head necrosis: A finite element approach and clinical experience. *Biomech Model Mechanobiol* 2010;DOI: 10.1007/s10237-010-0261-3
- Mantovani D, Witte F. The attraction of a lightweight metal with mechanical properties suitable for many applications brought a renewed focus on magnesium alloys in the automotive and aerospace industries. *Acta Biomater* 2010;6(5):1679
- Maus U, Kieffer O, Siebert CH, Müller-Rath R, Andereya S, Eisenhardt D, Miltner O. Vergleich der Rumpfmuskelkraft von Fußballspielern mit und ohne Rückenschmerzen. *Z Orthop Unfall* 2010;148(4):459-465
- Meller R, Neddermann A, Willbold E, Hesse E, Haasper C, Singh A, Knobloch K, Krettek C, Hankemeier S. The relation between tunnel widening and bone mineral density after anterior cruciate ligament reconstruction: an experimental study in sheep. *Arthroscopy* 2010;26(4):481-487
- Miltner O, Siebert C, Tschape R, Maus U, Kieffer O. Volleyballspezifische Rumpfmuskelkraft bei professionellen und nicht professionellen Volleyballspielern. *Z Orthop Unfall* 2010;148(2):204-209
- Miltner O, Siebert CH, Müller-Rath R, Kieffer O. Das muskuläre Profil der Halswirbelsäule und der Lendenwirbelsäule bei Langstrecktriathleten. *Z Orthop Unfall* 2010;148(6):657-661
- Mokov I, Gossé F, Schmolke S. Atlanto-axial dislocation of the pediatric spinal column - Therapy options and case discussion. *Manuelle Medizin* 2010;DOI: 10.1007/s00337-010-0784-9
- Müller CW, Pfeifer R, El-Kashef T, Hurschler C, Herzog D, Oszwald M, Haasper C, Krettek C, Gössling T. Electromagnetic induction heating of an orthopaedic nickel-titanium shape memory device. *J Orthop Res* 2010;28(12):1671-1676
- Müller-Rath R, Cho HY, Siebert CH, Miltner O. Clinical and Gait Analytical Investigation of Valgus Knee Bracing in Therapy for Medial Degenerative Joint Disease of the Knee. *Z Orthop Unfall* 2010;DOI: 10.1055/s-0030-1249794
- Olabisi RM, Best TM, Hurschler C, Vanderby R Jr, Noonan KJ. The biomechanical effects of limb lengthening and botulinum toxin type A on rabbit tendon. *J Biomech* 2010;43(16):3177-3182

- O'Loughlin PF, Daentzer D, Hüfner T, Uksul N, Citak M, Haentjes J, Krettek C, Citak M. A customized modular reference array clamp for navigated spine surgery. *Arch Orthop Trauma Surg* 2010;130(12):1475-1480
- Ostermeier S, Becher C. Einfluss des Tuberositastransfers auf das patellofemorale Gelenk. *Arthroskopie* 2010;23(3):208-214
- Petersen W, Wellmann M, Rosslenbroich S, Zantop T. Minimalinvasive Akromioklavikulargelenkrekonstruktion (MINAR). *Oper Orthop Traumatol* 2010;22(1):52-61
- Richter BI, Kellner S, Menzel H, Behrens P, Denkena B, Ostermeier S, Hurschler C. Mechanical characterization of nacre as an ideal-model for innovative new endoprosthesis materials. *Arch Orthop Trauma Surg* 2011;131(2):191-196
- Richter BI, Ostermeier S, Turger A, Denkena B, Hurschler C. A rolling-gliding wear simulator for the investigation of tribological material pairings for application in total knee arthroplasty. *Biomed Eng Online* 2010;9:24
- Shahab-Osterloh S, Witte F, Hoffmann A, Winkel A, Laggies S, Neumann B, Seiffart V, Lindenmaier W, Gruber AD, Ringe J, Häupl T, Thorey F, Willbold E, Corbeau P, Gross G. Mesenchymal stem cell-dependent formation of heterotopic tendon-bone insertions (osteotendinous junctions). *Stem Cells* 2010;28(9):1590-1601
- Siebert CH. Verletzungen bei Basketballspielern. GOTS - Presse-newsletter 2010;
- Siebert CH, Becher C. Operative Therapiemöglichkeiten bei Knorpelschäden des OSG beim Sportler. *Orthop Nachr* 2010;13-14
- Siebert CH, Kaufmann MM. Die Klinik im Zeichen von DRG und Mindestmengen. *Orthopädie-Mitteilungen* 2010;(1)60-62
- Siebert CH, Miltner O. Operative Therapien bei traumatischen Knorpelschäden. *Wirtschaftsmagazin für den Orthopäden* 2010;(9-10)24-25
- Siebert CH, Miltner O, Ezechieli M. Kontaktsportart: American Football. *Orthop Nachr* 2010;10:22
- Thomann M, Krause C, Angrisani N, Bormann D, Hassel T, Windhagen H, Meyer-Lindenberg A. Influence of a magnesium-fluoride coating of magnesium-based implants (MgCa0.8) on degradation in a rabbit model. *J Biomed Mater Res A* 2010;93(4):1609-1619
- Thorey F, Menzel H, Lorenz C, Gross G, Hoffmann A, Windhagen H. Osseointegration by bone morphogenetic protein-2 and transforming growth factor beta2 coated titanium implants in femora of New Zealand white rabbits. *Indian J Orthop* 2011;45(1):57-62
- Waizy H, Czardybon MA, Stukenborg-Colsman C, Wingenfeld C, Wellmann M, Windhagen H, Frank D. Mid- and long-term results of the joint preserving therapy of hallux rigidus. *Arch Orthop Trauma Surg* 2010;130(2):165-170
- Waizy H, Plaass C, Stukenborg-Colsman C. Die Mortonsche Neuralgie. *Fuß & Sprunggelenk* 2010;8(4):231-239
- Wellmann M, Habermeyer P. Update Schulterchirurgie 2010: Aktuelle Therapiestrategien bei Verletzungen des Schultergürtels. *Unfallchirurg* 2010;113(6):481-490
- Wellmann M, Habermeyer P, Lichtenberg S. Arthroskopische Bizepssehnenentodese mit isometrischer Sehnenrefixation. *Unfallchirurg* 2010;113(6):491-494
- Willbold E, Witte F. Histology and research at the hard tissue-implant interface using Technovit 9100 New embedding technique. *Acta Biomater* 2010;6(11):4447-4455
- Witte F. The history of biodegradable magnesium implants: a review. *Acta Biomater* 2010;6(5):1680-1692

Übersichtsarbeiten

Becher C. Knorpelersatztherapie - Welche Nachbehandlung ist sinnvoll? *Z Orthop Unfall* 2010;148(6):634

Budde S. Gonarthrose - Gewichtszunahme nach Knieendoprothetik. *Z Orthop Unfall* 2010;148(3):262

Calliess T. Gelenkersatz - Biomarker zum Nachweis von Infektionen. *Z Orthop Unfall* 2010;148(4):379

Calliess T. Knieendoprothesen - Die postoperative Beinachse hat keinen Einfluss auf das Implantatüberleben. *Z Orthop Unfall* 2010;148(6):630

Daentzer D. Biochemische Studie-Einfluss einer lumbalen Bandscheibenprothese. *Z Orthop Unfall* 2010;148(1):11

Ezechieli M. Vorderes Kreuzband-Schrauben-oder Nahtrefixation? Das ist hier die Frage. *Z Orthop Unfall* 2010;148(1):10

Floerkemeier T. Hüftkopfkappenimplantation - Osteonekrose ist assoziiert mit Frakturen des Schenkelhalses. *Z Orthop Unfall* 2010;148(4):375

Leich M. Oberflächenersatz - Ist die Gefäßversorgung mit zementierter Kappe schlechter? *Z Orthop Unfall* 2010;148(2):136

Plaass C. Untersuchungsmethoden-SPECT-CT als neues Diagnostik-Tool? *Z Orthop Unfall* 2010;148(2):134

Radtke K. Sprunggelenksendoprothese - Vorsicht bei innenrotiertem Talus!. *Z Orthop Unfall* 2010;148(5):512

Thorey F. Femoro-azetabuläres Impingement - Arthroskopische Behandlung bei Profi-Hockey-Spielern. *Z Orthop Unfall* 2010;148(3):263

Thorey F, Menzel H, Lorenz C, Gross G, Hoffmann A, Windhagen H. Enhancement of endoprosthesis anchoring using BMP-2. *Technol Health Care* 2010;18(3):217-229

Buchbeiträge, Monografien

Ostermeier S, Becher C. Das vordere Knieschmerzsyndrom: Patellofemorale Schmerz - Patellare Instabilität. Köln: Dt. Ärzte-Verl., 2010. XII, 116 S.

Siebert CH, Birnbaum K, Heller KD. Tipps und Tricks für den Orthopäden und Unfallchirurgen: Problemlösungen von A bis Z; mit 9 Tabellen. Berlin u.a.: Springer, 2010. XXII, 387 S. (Tipps und Tricks)

Thermann H, Becher C. Microfracture for Osteochondral Lesions of the Talus. In: Wiesel SW. [Hrsg.]: Operative techniques in orthopaedic surgery: Pt.4 Foot and ankle, spine. Philadelphia: Saunders, 2011. S.422-428

von Lewinski G, Wirth CJ. Basic Science (Part X Meniscal Reconstruction - Allograft). In: Beaufils Philippe, Verdonk René. [Hrsg.]: The Meniscus. Heidelberg u.a.: Springer, 2010. S.303-314

Abstracts

2010 wurden 93 Abstracts publiziert.

Promotionen

Seehaus, Frank (Dr. rer. biol. hum.): Evaluierung der Model-Based RSA-Methode - Ein Messinstrumentarium zur biomechanischen Beurteilung des in vivo-Verhaltens von Endoprothesen.

Struck, Melena (Dr. med.): Meningeome der Olfaktorierinne sowie des Tuberculum sellae: Behandlungsergebnisse nach chirurgischer Resektion über den frontolateralen, pterionalen und bifrontalen Zugang.

Diplome

Schwarze, Michael (Dipl.-Ing.): Belastungen im Bereich der transfemorale Exo-Endoprothese während des Ganges: Validierung einer muskuloskelettalen Mehrkörpersimulation.

Bombosch, Sascha (Dipl.-Ing.): Analyse der vorherrschenden Lasten und inneren Kräfte am Schlüsselbeinknochen (Clavicula) mittels einer muskuloskelettalen Mehrkörpersimulation.

Master

Temme, Nils (M. Sc.): Untersuchung des Einflusses von Beckenosteotomien zur Korrektur der Hüftdysplasie bei Kindern und Jugendlichen auf die Gelenkinetik der Hüfte.

Wechsler, Simon (M. Sc.): Konzeption und Etablierung eines Messverfahrens zur dynamischen in vitro Untersuchung von metallischen und keramischen Knieendoprothesen auf kinematische und akustische Eigenschaften.

Stipendien

Thorey, Fritz (PD Dr. med.): AE-Reisestipendium nach Orlando zum Congress Current Concepts am 8.-11.12.2010.

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). Präsident 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 von Journal of Biomechanics, Clinical Orthopaedics and Related Research (CORR), Annals of Biomedical Engineering, Clinical Biomechanics, BMC Muskuloskeletale Disorders, Journal of Rheology, Journal of Orthopaedic Research; Stellvertretender Sprecher: Cluster-Gang-Bewegungsanalyse des Forschungsnetzwerkes Muskuloskelettale Biomechanik (MSB-NET) - Sektion Grundlagenforschung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC).

Stukenborg-Colsman, Christina (Prof. Dr. med.): Gutachter von 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 (PD Dr. med.): Gutachter von Nature Materials, 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; Editorial Board Mitglied von Journal of Bioengineering & Biomedical Science; Special Guest Editor von Acta Biomaterialia und Journal of Materials Science and Engineering B; Gutachter bei der Vergabe von wissenschaftlichen Projekten bei der International Bone Research Association (IBRA); Gutachter für die Vergabe von internationalen wissenschaftlichen Projekten für die Regierungen von Neuseeland und Israel; Mitglied des Research Committee 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 Research 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 von American Journal Sports Medicine, Knee Surgery Sport Traumatology Arthroscopy (KSSTA), Clinical Orthopaedics and Related Research (CORR), Journal of Biomechanics; Ausgewiesene Ausbilder für „Minimal-invasive Hüftoperation“ und „Hüft-Navigation“ der Aesculap Academy.

Ostermeier, Sven (PD Dr. med.): Gutachter von Journal of Biomechanics, Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery, Clinical Orthopaedics and Related Research, Medical Science Monitor, BMC Muskuloskeletale Disorders, Knee Surgery and Sports Traumatology. Editorial Board Mitglied von The Open Orthopaedics Journal, Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery; Instructor Stryker Triathlon-Kurs; Instructor DePuy Mitek; Prüfarzt und Leiter der klinischen Prüfung von diversen Phasell und III-Studien.

Thorey, Fritz (PD Dr. med.): Gutachter von Journal of Orthopaedic Research. Editorial Board Mitglied von Clinical Medicine: Case Reports - Bereich "Arthritis & Muskuloskeletale 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 von Knee Surgery, Sports Traumatology (KSSTA), Clinical Orthopaedics and Related Research (CORR), BMC Musculoskeletal Disorders, Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery (AOTS), Journal of Biomechanics, Current Orthopaedics; Advisory Board Mitglied von Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery (AOTS).

Daentzer, Dorothea (Dr. med.): Gutachter von International Journal of General Medicine Osteoporose, Journal of Pediatric Surgery, Yonsei Medical Journal.

Flörkemeier, Thilo (Dr. med.): Gutachter von Journal International Orthopaedics.

Lerch, Matthias (Dr. med.): Gutachter von Journal of Orthopaedic Research und The Open Orthopaedics Journal.

Seehaus, Frank (Dr. rer. biol. hum.): Koordinator: Cluster-Gang-Bewegungsanalyse des Forschungsnetzwerkes Muskuloskeletale Biomechanik (MSB-NET) - Sektion Grundlagenforschung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC).

Smith, Tomas (Dr. med.): Ausgewiesener Ausbilder für Schulterendoprothetik des DePuy Institutes.

Waizy, Hazibullah (Dr. med.): Gutachter von Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery, Fuß und Sprunggelenk.

Klinik für Unfallchirurgie

■ Direktor: Prof. Dr. Christian Krettek, FRACS

Tel.: 0511 / 532-2050 • E-Mail: krettek.christian@mh-hannover.de • www.mhh-unfallchirurgie.de

Forschungsprofil

Das Forschungsprofil der Unfallchirurgischen Klinik ist durch die Schwerpunkte Polytrauma- Schock und Sepsisforschung, Computer-assistierte Chirurgie mit Robotik, Tissue Engineering (TE), 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 intra-operativen Bildgebung mit navigations- und robotikgestützten Verfahren in den chirurgischen Alltag und beschäftigt sich mit robotergesteuerten Frakturpositionen und erhöht damit die Präzision des Eingriffes. Standardeingriffe wie Operationen an der Wirbelsäule und am Becken, Osteotomien mit Achskorrekturen und Frakturversorgung langer Röhrenknochen und die Endoprothetik des Kniegelenkes werden routinemäßig navigiert durchgeführt.

Die 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 Fragestellungen der operativen Versorgung von Verletzungen in den jeweiligen Teilgebieten der orthopädischen Unfallchirurgie.

Die Unfallchirurgische Klinik hat national wie international eine führende Stellung eingenommen in vielen hier angeführten Forschungsprojekten und weist somit ein Spektrum auf, was den gesamten Forschungsbereich der Unfallchirurgie incl. begleitender Forschungsgebiete wie Schock und Sepsis abdeckt.

Forschungsprojekte

Schulterchirurgie/ Schulterinstabilität

Die Therapie der vorderen Schulterinstabilität ist eine klinische Herausforderung. Eine Vielzahl offener und arthroskopischer Methoden verspricht gute klinische Resultate. Es wurden zwei grundlegende Konzepte zur operativen Behandlung der Schulterinstabilität entwickelt: reine Weichteileingriffe einerseits und die Anlagerung von Knochen an die Gelenkpfanne andererseits. Als Weichteileingriff ist die arthroskopische Bankart Operation heute eine populäre Option.(1) Seit ihrer Erstbeschreibung wurden in diversen Studien vielversprechende Ergebnisse publiziert.(2, 3, 4, 5) Allerdings erscheint diese Technik bei ausgedehnten Schäden an Labrum, der Kapsel oder bei entsprechenden Knochendefekten am Glenoidrand nicht geeignet die Stabilität dauerhaft wiederherzustellen. Studien mit mittelfristigen

bis langfristigen Ergebnissen bestätigen diese Beobachtung: die Rate an rezidivierenden Instabilitäten vor allem bei jungen und sportlichen Patienten nach mehr als zwei Jahren follow-up nimmt zu.(3, 6, 7) Eine prinzipielle Therapieoption bei schlechter Qualität der Weichteile und/oder Knochendefekt wurde im Jahr 1954 von Latarjet beschrieben. Der von ihm beschriebene Transfer des Processus coracoideus in offener Technik hat sich als dauerhafte und zuverlässige Methode zur Therapie der anteroinferioren Schulterinsabilität bewährt. Zufriedenstellende Langzeitergebnisse wurden von mehreren Autoren beschrieben.(1, 9, 10)

Sobald feststeht dass ein reiner Weichteileingriff nicht ausreicht sollte die Anlagerung eines Knochenblocks an das Glenoid erwogen werden. Im Jahr 1954 hat M. Latarjet seine Technik des Korakoidtransfers an den anteroinferioren Glenoidrand beschrieben.(25) In der ursprünglichen Beschreibung war noch eine Ablösung der kranialen Subscapularissehne erforderlich, in der seither modifizierten Technik ist nun ein horizontaler Split im Subscapularis wie von Gilles Walch beschrieben) und eine Fixierung mit zwei Schrauben vorgesehen. Diese Technik bietet in seiner offenen Version eine dreifache Verriegelung (triple verrouillage), beschrieben von Didier Patte.(11) Erstens durch die Anlagerung des Knochens, welcher der Vergrößerung des pfannenseitigen Gelenkbogens dient. Dadurch wird verhindert dass es zu einem Kontakt („engaging“) der Hill-Sachs Delle mit dem gegebenenfalls defizienten vorderen Pfannenrand kommt. Zweitens bietet die gespaltene Subscapularissehne bei Abduktion und Aussenrotation durch das interponierte Korakoid mit der anhaftenden Conjoint-Tendon eine dynamische Stabilität. Schließlich wird die Kapsel noch durch das am Korakoid belassene korakoakromiale Band verstärkt.

Eine exakte Platzierung des Processus coracoideus ist von entscheidender Bedeutung für den Erfolg der Operation, ebenso ist die anatomische Lage der benachbarten Strukturen (insbesondere der Nerven) von entscheidender Bedeutung. Eine experimentelle Studie an der MHH untersucht diese Faktoren speziell für die minimalinvasive, arthroskopische Technik der Latarjet Operation.(12)

1. Morgan CD, Bodenstab AB. Arthroscopic Bankart suture repair: technique and early results. *Arthroscopy*. 1987;3(2):111-122.
2. Carreira DS, Mazzocca AD, Oryhon J, et al. A prospective outcome evaluation of arthroscopic Bankart repairs: minimum 2-year follow-up. *Am J Sports Med*. May 2006;34(5):771-777.
3. Elmlund AO, Kartus J, Rostgard-Christensen L, et al. A 7-Year Prospective, Randomized, Clinical, and Radiographic Study After Arthroscopic Bankart Reconstruction Using 2 Different Types of Absorbable Tack. *Am J Sports Med*. May 29 2009.
4. Ide J, Maeda S, Takagi K. Arthroscopic Bankart repair using suture anchors in athletes: patient selection and postoperative sports activity. *Am J Sports Med*. Dec 2004;32(8):1899-1905.
5. Kim SH, Ha KI, Cho YB, et al. Arthroscopic anterior stabilization of the shoulder: two to six-year follow-up. *J Bone Joint Surg Am*. Aug 2003;85-A(8):1511-1518.
6. Magnusson L, Kartus J, Ejerhed L, et al. Revisiting the open Bankart experience: a four- to nine-year follow-up. *Am J Sports Med*. Nov-Dec 2002;30(6):778-782.
7. Owens BD, DeBerardino TM, Nelson BJ, et al. Long-term follow-up of acute arthroscopic Bankart repair for initial anterior shoulder dislocations in young athletes. *Am J Sports Med*. Apr 2009;37(4):669-673.
8. Allain J, Goutallier D, Glorion C. Long-term results of the Latarjet procedure for the treatment of anterior instability of the shoulder. *J Bone Joint Surg Am*. Jun 1998;80(6):841-852.
9. Hovelius L, Sandstrom B, Saebø M. One hundred eighteen Bristow-Latarjet repairs for recurrent anterior dislocation of the shoulder prospectively followed for fifteen years: study II-the evolution of dislocation arthropathy. *J Shoulder Elbow Surg*. May-Jun 2006;15(3):279-289.
10. Hovelius LK, Sandstrom BC, Rosmark DL, et al. Long-term results with the Bankart and Bristow-Latarjet procedures: recurrent shoulder instability and arthropathy. *J Shoulder Elbow Surg*. Sep-Oct 2001;10(5):445-452.
11. Patte D BJ, Rodineau J, Gardes JC. Epaules douloureuses et instables. *Rev. Chir. Orthop*. 1980;66:157-165.
12. Lafosse L, Boyle S, Meller R. Arthroscopic Latarjet Procedure. *Orthop Clin North Am*. 2010; 41(3):393-405.

■ Projektleitung: Meller, Rupert (PD Dr. med)

Weitere Forschungsprojekte

Der Einfluss von NrF2 auf die inflammatorische Antwort nach Polytrauma

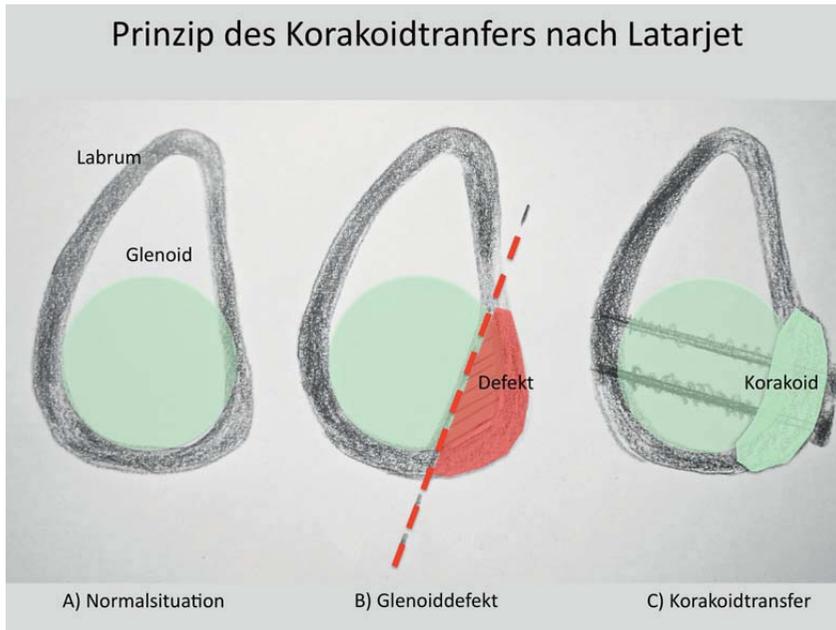


Abb.1: A) Schematische Darstellung des Glenoid mit der physiologischen „Birnenform“ und einem anhaftenden Labrum, welches das Glenoid funktionell vergrößert und für Stabilität sorgt. B) Durch rezidivierende Luxationsereignisse kommt es zu einem Glenoiddefekt an typischer Stelle. Dadurch werden weitere Luxationsereignisse begünstigt. C) Der Transfer des Korakoids in diesen Bereich behebt den Glenoiddefekt. Die Schulter gewinnt wieder an Stabilität.

■ Projektleitung: Neunaber, Claudia (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Unfallchirurgische Klinik des UKSH, Campus Kiel; Förderung: AO-Foundation

Der Einfluss der 5-alpha-Reduktase-Inhibitors Finasterid auf die Funktion von Kupferzellen und Alveolarmakrophagen in einem Hämorrhagie-Sepsis-Modell

■ Projektleitung: Hildebrand, Frank (Prof. Dr. med.); Förderung: Else-Kröner-Fresenius Stiftung

Untersuchungen zu Auswirkungen einer induzierten Hypothermie auf Mortalität, Inflammation und Gerinnungsfunktion nach hämorrhagischen Schock

■ Projektleitung: Hildebrand, Frank (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Unfallchirurgische Kliniken: UKSH, Kiel, Universitätsklinikum Aachen, Universitätsklinikum Düsseldorf, Universitätsklinikum Marburg, Ludwig-Boltzmann-Institut für experimentelle und klinische Traumatologie, Wien; Förderung: Else-Kröner-Fresenius Stiftung

Analyse der präklinischen Versorgung und des klinischen Outcome beim Polytrauma anhand DRF-Medat und DGU Traumaregister

■ Projektleitung: Krettek, Christian (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Rettungsflugwacht

Langzeitergebnisse der Rehabilitation 10 Jahre nach SHT

■ Projektleitung: Hildebrand, Frank (Prof. Dr. med.); Förderung: Hannover Rück

Einfluss genetischer Polymorphismen auf Frakturheilungsstörungen von Femur- und Tibiaschaftfrakturen

■ Projektleitung: Zeckey, Christian (Dr. med.); Förderung: Else-Kröner-Fresenius Stiftung

Einfluss von Androstenediol auf die inflammatorischen Effekte beim Trauma-Hämorrhagie-Sepsis Modell der Maus

■ Projektleitung: Barkhausen, Tanja (Dr. rer. nat.); Förderung: AO-Foundation

Die inflammatorische Antwort bei polytraumatisierten Kindern

■ Projektleitung: Frink, Michael (PD Dr. med.); Förderung: TUI-Stiftung

In vivo-Test eines osteochondralen Konstrukts im Mini-Pig

■ Projektleitung: Haasper, Carl (PD Dr. med. M. Sc.); Förderung: AO, Industrie

Bohrkanalanalyse im 3D Modell beim double-bundle-ACL-Ersatz

■ Projektleitung: Haasper, Carl (PD Dr. med. M. Sc.); Kooperationspartner: F. Fu (Pittsburgh), S. Kopf (Berlin); Förderung: AGA

Fahrradunfälle im Strassenverkehr

■ Projektleitung: Brand, Stefan (Dr. med.); Förderung: BASt

Seniorenunfälle 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.); Förderung: AO, Industrie

Die Ruptur der Rotatorenmanschette und das Entrapment des nervus suprascapularis

■ Projektleitung: Meller, Rupert (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Lafosse, Laurent (Dr. med), Clinique Generale, Annecy, Frankreich; Förderung: Industrie

Roboterassistierte Umstellungsosteotomie.

■ Projektleitung: Gössling, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Prof. F. Wahl (Prof. Dr. Ing.), Institut für Robotik und Prozessinformatik, TU Braunschweig; F. Bach (Prof. Dr. Ing.), Institut für Werkstoffkunde, Leibniz-Universität Hannover; Förderung: DFG

In vivo-Test eines osteochondralen Konstrukts im Mini-Pig

■ Projektleitung: Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: TiHo (Prof. Waldmann, A. Andreae); Förderung: AO, 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: Kokemüller, Horst; Gellrich, Nils-Claudius; Förderung: AO

Prospektive-randomisierte Studie Patella-Erstluxation

■ Projektleitung: Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: AG Trauma der Arbeitsgemeinschaft Arthroskopie (AGA)

Retrospektive Analyse des MPFL Rupturmusters auf das Outcome nach Patella-Erstluxation

■ Projektleitung: Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: AG Trauma der Arbeitsgemeinschaft Arthroskopie (AGA)

Prospektive-randomisierte Studie Quadriceps- vs. Hamstringsehnen für die Press-Fit Rekonstruktion des vorderen Kreuzbands (Quaham)

■ Projektleitung: Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: Wolf Foundation, AG Trauma der Arbeitsgemeinschaft Arthroskopie (AGA)

Beeinflussung der Knochenheilung durch Implantate mit variabler Steifigkeit auf Basis von Formgedächtnislegierungen.

■ Projektleitung: Gösling, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hurschler, Christoph (PD Dr. Ing.), Labor für Biomechanik und Biomaterialien, MH Hannover; Barcikowski, Stephan (PD Dr. Ing.), Laser Zentrum Hannover; Förderung: DFG (SFB 599 D10)

Wirbelsäulenverletzungen im Straßenverkehr

■ Projektleitung: Müller, Christian (Dr. med.); Förderung: BAST

Verletzungen „besonderer“ Verkehrsteilnehmer im Straßenverkehr

■ Projektleitung: Müller, Christian (Dr. med.); Förderung: BAST

ORCHID-Studie

■ Projektleitung: Gaulke, Ralph (Dr. med.); Förderung: DFG

Navigated reduction of tibial plateau impression fractures using the kyphon exact ballon

■ Projektleitung: Panzica, Martin (Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Roboterassistierte, sensorgeführte Reponierung von Frakturen der Röhrenknochen in den unteren und oberen Extremitäten des Menschen

■ Projektleitung: Gösling, Thomas (Prof. Dr. med); Kooperationspartner: Prof. F. Wahl (Prof. Dr. Ing.), Institut für Robotik und Prozessinformatik, TU Braunschweig; Prof. F. Bach (Prof. Dr. Ing.), Institut für Werkstoffkunde, Leibniz-Universität Hannover; Förderung: DFG

Die Ruptur der Rotatorenmanschette bei Patienten mit proximaler Humerusfraktur

■ Projektleitung: Meller, Rupert (PD. Dr. med.)

Einfluss von Finasterid auf die Funktion von peritonealen Makrophagen und Alveolarmakrophagen in einem induzierten Sepsis-Modell (CLP)

■ Projektleitung: Neunaber, Claudia (Dr. rer. nat.)

Analyse von genetischen Polymorphismen des Knochenstoffwechsels bei Patienten mit Lockerung von Hüft-Endoprothesen

■ Projektleitung: Petri, Maximilian (Dr. med.); Kooperationspartner: Stuhmann, Manfred (Prof. Dr. med.), Institut für Humangenetik, MHH

Proliferation und Differenzierung humaner stromaler Knochenmarks-Stammzellen (hBMSC) und Stimulation der Angiogenese unter Einfluß von Makrophagen-aktivierendem Lipopeptid 2 (MALP-2)

■ Projektleitung: Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Mühlrad, Peter (Prof. Dr.) IGF, Braunschweig

Biomechanische Untersuchungen zur skaphoradiolunären Arthrodese

■ Projektleitung: Gaulke, Ralph (Dr. med.)

Beeinflussung des tiobiofemorale Drucks durch Torsionsfehlstellungen.

■ Projektleitung: Liodakis, Emmanouil (Dr. med.); Förderung: AFOR

Originalpublikationen

- Bedi A, Maak T, Musahl V, Citak M, O'Loughlin PF, Choi D, Pearle AD. Effect of Tibial Tunnel Position on Stability of the Knee After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: Is the Tibial Tunnel Position Most Important? *Am J Sports Med* 2011;39(2):366-373
- Bedi A, Musahl V, Lane C, Citak M, Warren RF, Pearle AD. Lateral compartment translation predicts the grade of pivot shift: a cadaveric and clinical analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010;18(9):1269-1276
- Bedi A, Musahl V, O'Loughlin P, Maak T, Citak M, Dixon P, Pearle AD. A comparison of the effect of central anatomical single-bundle anterior cruciate ligament reconstruction and double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction on pivot-shift kinematics. *Am J Sports Med* 2010;38(9):1788-1794
- Bernstein P, Stiehler M, Haasper C. Ergebnisse einer Befragung zur Vereinbarkeit von klinischer und akademischer Entwicklung an orthopädischen und unfallchirurgischen Universitätskliniken in Deutschland. *Z Orthop Unfall* 2010;148(2):155-162
- Bretin P, O'Loughlin PF, Suero EM, Kendoff D, Ostermeier S, Hüfner T, Krettek C, Citak M. Influence of femoral malrotation on knee joint alignment and intra-articular contract pressures. *Arch Orthop Trauma Surg* 2010;DOI: 10.1007/s00402-010-1210-4
- Brunnemer U, Krettek C, Gösling T. Behandlung gutartiger Knochentumoren. *OP-JOURNAL* 2010;26(3):178-184
- Brunnemer U, Krettek C, Gösling T. . *OP-JOURNAL* 2010;26(3):196-200
- Budde S, Jagodzinski M, Wehmeier M, Hurschler C, Richter B, Bröse M, Paulsen F, Tschernig T, Krettek C, Haasper C. No effect in combining chondrogenic predifferentiation and mechanical cyclic compression on osteochondral constructs stimulated in a bioreactor. *Ann Anat* 2010;192(4):237-246
- Citak M, Citak M, Suero EM, O'Loughlin PF, Hüfner T, Krettek C. Navigated reconstruction of a tibial plateau compression fracture post-virtual reconstruction A case report. *Knee* 2010;DOI: 10.1016/j.knee.2010.04.007
- Citak M, Koulalis D, Haentjes J, Suero EM, Gaulke R, Krettek C, Hüfner T. Complete dislocation of the talus: a case report using intraoperative 3D fluoroscopy. *Technol Health Care* 2010;18(2):123-128
- Citak M, O'Loughlin PF, Kendoff D, Suero EM, Gaulke R, Olivier LC, Krettek C, Hüfner T. Navigated scaphoid screw placement using customized scaphoid splint: an anatomical study. *Arch Orthop Trauma Surg* 2010;130(7):889-895
- Citak M, Stübig T, Kendoff D, Citak M, O'Loughlin PF, Hüfner T, Krettek C. Navigated minimally invasive thoracolumbar pedicle screw placement with flat panel 3-D imaging. A feasibility study. *Technol Health Care* 2010;18(2):101-110
- Citak M, Suero EM, O'Loughlin PF, Arvani M, Hüfner T, Krettek C, Citak M. Femoral malrotation following intramedullary nailing in bilateral femoral shaft fractures. *Arch Orthop Trauma Surg* 2010;DOI: 10.1007/s00402-010-1245-6
- Citak M, Suero EM, Rozell JC, Bosscher MR, Kuestermeyer J, Pearle AD. A mechanized and standardized pivot shifter: technical description and first evaluation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010;DOI: 10.1007/s00167-010-1289-8
- Courties G, Seiffart V, Presumey J, Escriviou V, Scherman D, Zwerina J, Ruiz G, Zietara N, Jablonska J, Weiss S, Hoffmann A, Jorgensen C, Apparailly F, Gross G. In vivo RNAi-mediated silencing of TAK1 decreases inflammatory Th1 and Th17 cells through targeting of myeloid cells. *Blood* 2010;116(18):3505-3516
- Ehlert N, Lüssenhop T, Hoffmann A, Gross G, Müller PP, Stieve M, Lenarz T, Behrens P. Amino-modified silica surfaces efficiently immobilize bone morphogenetic protein 2 (BMP2) for medical purposes. *Acta Biomater* 2011;7(4):1772-1779
- Ettinger M, Haasper C, Hankemeier S, Hurschler C, Breitmeier D, Krettek C, Jagodzinski M. Biomechanical characterization of double-bundle femoral press-fit fixation techniques. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011;19(3):363-371
- Frink M, Zeckey C, Haasper C, Krettek C, Hildebrand F. Verletzungsschwere und -muster am Unfallort. Welchen Einfluss hat der Unfallmechanismus? *Unfallchirurg* 2010;113(5):360-365
- Gaulke R, Abdulkareem M, O'Loughlin PF, Oszwald M, Probst C, Hildebrand F, Krettek C. First clinical experience with a novel forearm boom. *Technol Health Care* 2010;18(4-5):317-324
- Gaulke R, O'Loughlin PF, Probst C, Mommsen P, Oszwald M, Hildebrand F, Krettek C. Comparative biomechanical analysis of two techniques of radiolunate fusion: Shapiro staples vs. plate and oblique screw. *Technol Health Care* 2010;18(2):111-121
- Gosemann JH, van Griensven M, Barkhausen T, Kobbe P, Thobe BM, Haasper C, Pape HC, Krettek C, Hildebrand F, Frink M. TLR4 influences the humoral and cellular immune response during polymicrobial sepsis. *Injury* 2010;DOI: 10.1016/j.injury.2010.05.021
- Gösling T, Probst C, Länger F, Rosenthal H, Brunnemer U, Krettek C. Diagnostik und Therapie primärer Knochentumoren. *Chirurg* 2010;81(7):657-678, quiz 679-680
- Haasper C, Junge M, Ernstberger A, Brehme H, Hannawald L, Langer C, Nehmzow J, Otte D, Sander U, Krettek C, Zwipp H. Die Abbreviated Injury Scale (AIS). Potenzial und Probleme bei der Anwendung. *Unfallchirurg* 2010;113(5):366-372
- Haasper C, Kalmbach M, Dikos GD, Meller R, Müller C, Krettek C, Hildebrand F, Frink M. Prognostic value of procalcitonin (PCT) and/or interleukin-6 (IL-6) plasma levels after multiple trauma for the development of multi organ dysfunction syndrome (MODS) or sepsis. *Technol Health Care* 2010;18(2):89-100
- Hankemeier S, Mommsen P, Krettek C, Jagodzinski M, Brand J, Meyer C, Meller R. Accuracy of high tibial osteotomy: comparison

- between open- and closed-wedge technique. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010;18(10):1328-1333
- Henning P, Krettek C, Müller CW. Die traumatische atlantoaxiale Dislokation (AAD). *Manuelle Medizin* 2010;48(3):199-204
- Hesse E, Hefferan TE, Tarara JE, Haasper C, Meller R, Krettek C, Lu L, Yaszemski MJ. Collagen type I hydrogel allows migration, proliferation, and osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal cells. *J Biomed Mater Res A* 2010;94(2):442-449
- Hesse E, Kluge G, Atfi A, Correa D, Haasper C, Berding G, Shin HO, Viering J, Langer F, Vogt PM, Krettek C, Jagodzinski M. Repair of a segmental long bone defect in human by implantation of a novel multiple disc graft. *Bone* 2010;46(5):1457-1463
- Hüfner T, Gaulke R, Imrecke J, Krettek C, Stübig T. Konservativ-funktionelle Behandlung der Achillessehnenruptur. *Unfallchirurg* 2010;113(9):699-702, 704
- Jagodzinski M, Ettinger M, Haasper C, Hankemeier S, Breitmeier D, Hurschler C, Krettek C. Biomechanische Analyse der Press-fit-Fixierung von Kreuzbandtransplantaten. *Unfallchirurg* 2010;113(7):532-539
- Kenawey M, Krettek C, Liodakis E, Meller R, Hankemeier S. Insufficient bone regenerate after intramedullary femoral lengthening: risk factors and classification system. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469(1):264-273
- Kenawey M, Krettek C, Liodakis E, Wiebking U, Hankemeier S. Leg lengthening using intramedullary skeletal kinetic distractor: Results of 57 consecutive applications. *Injury* 2010;
- Liedert A, Mattausch L, Röntgen V, Blakytyn R, Voge D, Pahl M, Bindl R, Neunaber C, Schinke T, Harroch S, Amling M, Ignatius A. Midkine-deficiency increases the anabolic response of cortical bone to mechanical loading. *Bone* 2010;DOI : 10.1016/j.bone.2010.12.019
- Liodakis E, Aljuneidi W, Krettek C, Ettinger M, Kenawey M. The neck-malleolar angle: an alternative method for measuring total lower limb torsion that considers the knee joint rotation angle. *Skeletal Radiol* 2010;DOI: 10.1007/s00256-010-1039-5
- Liodakis E, Kenawey M, Doxastaki I, Krettek C, Haasper C, Hankemeier S. Upright MRI measurement of mechanical axis and frontal plane alignment as a new technique: a comparative study with weight bearing full length radiographs. *Skeletal Radiol* 2010;DOI: 10.1007/s00256-010-1074-2
- Liodakis E, Kenawey M, Krettek C, Ettinger M, Jagodzinski M, Hankemeier S. Segmental transports for posttraumatic lower extremity bone defects: are femoral bone transports safer than tibial? *Arch Orthop Trauma Surg* 2011;131(2):229-234
- Liodakis E, Kenawey M, Krettek C, Wiebking U, Hankemeier S. Comparison of 39 post-traumatic tibia bone transports performed with and without the use of an intramedullary rod: the long-term outcomes. *Int Orthop* 2010;DOI: 10.1007/s00264-010-1094-5
- Liodakis E, Kenawey M, Liodaki E, Mommsen P, Krettek C, Hankemeier S. The axis-board: an alternative to the cable technique for intraoperative assessment of lower limb alignment. *Technol Health Care* 2010;18(3):165-171
- Lorenz C, Hoffmann A, Gross G, Windhagen H, Dellinger P, Möhwald K, Dempwolf W, Menzel H. Coating of Titanium Implant Materials with Thin Polymeric Films for Binding the Signaling Protein BMP2. *Macromol Biosci* 2011;11(2):234-244
- Meier R, Krettek C, Probst C. Erste Ergebnisse der multidirektional-winkelstabilen palmaren Osteosynthese der distalen Radiusfraktur. *Unfallchirurg* 2010;113(10):789-795
- Meller R, Neddermann A, Willbold E, Hesse E, Haasper C, Singh A, Knobloch K, Krettek C, Hankemeier S. The relation between tunnel widening and bone mineral density after anterior cruciate ligament reconstruction: an experimental study in sheep. *Arthroscopy* 2010;26(4):481-487
- Mommsen P, Barkhausen T, Frink M, Zeckey C, Probst C, Krettek C, Hildebrand F. Productive capacity of alveolar macrophages and pulmonary organ damage after femoral fracture and hemorrhage in IL-6 knockout mice. *Cytokine* 2011;53(1):60-65
- Mommsen P, Zeckey C, Hildebrand F, Frink M, Khaladj N, Lange N, Krettek C, Probst C. Traumatic extremity arterial injury in children: epidemiology, diagnostics, treatment and prognostic value of Mangled Extremity Severity Score. *J Orthop Surg Res* 2010;5:25
- Müller CW, Otte D, Stübig T, Brand S, Oszwald M, Frink M, Krettek C, Haasper C. Quad-Fahren-ein lebensgefährlicher Spass? Eine medizinische und technische Unfallanalyse. *Z Orthop Unfall* 2010;148(5):573-578
- Müller CW, Pfeifer R, El-Kashef T, Hurschler C, Herzog D, Oszwald M, Haasper C, Krettek C, Gösling T. Electromagnetic induction heating of an orthopaedic nickel-titanium shape memory device. *J Orthop Res* 2010;28(12):1671-1676
- Müller CW, Stier R, Oszwald M, Krettek C, Gösling T. Chirurgische Therapieoptionen primärer und sekundärer Tumoren der Wirbelsäule. *OP-JOURNAL* 2010;26(3):208-212
- Musahl V, Ayeni OR, Citak M, Irrgang JJ, Pearle AD, Wickiewicz TL. The influence of bony morphology on the magnitude of the pivot shift. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010;18(9):1232-1238
- Musahl V, Bedi A, Citak M, O'Loughlin P, Choi D, Pearle AD. Effect of Single-Bundle and Double-Bundle Anterior Cruciate Ligament Reconstructions on Pivot-Shift Kinematics in Anterior Cruciate Ligament- and Meniscus-Deficient Knees. *Am J Sports Med* 2011;39(2):289-295
- Musahl V, Citak M, O'Loughlin PF, Choi D, Bedi A, Pearle AD. The effect of medial versus lateral meniscectomy on the stability of the anterior cruciate ligament-deficient knee. *Am J Sports Med* 2010;38(8):1591-1597
- Neunaber C, Zeckey C, Andruszkow H, Frink M, Mommsen P, Krettek C, Hildebrand F. Immunomodulation in Polytrauma and Polymicrobial Sepsis - Where Do We Stand? *Recent Pat Inflamm*

Allergy Drug Discov 2011;5(1):17-25

O'Loughlin PF, Daentzer D, Hüfner T, Uksul N, Citak M, Haentjes J, Krettek C, Citak M. A customized modular reference array clamp for navigated spine surgery. Arch Orthop Trauma Surg 2010;130(12):1475-1480

Oszwald M, Westphal R, Bredow J, Calafi A, Hüfner T, Wahl F, Krettek C, Gosling T. Robot-assisted fracture reduction using three-dimensional intraoperative fracture visualization: an experimental study on human cadaver femora. J Orthop Res 2010;28(9):1240-1244

Pape HC, Probst C, Lohse R, Zelle BA, Panzica M, Stalp M, Steel JL, Duhme HM, Pfeifer R, Krettek C, Sittaro NA. Predictors of late clinical outcome following orthopedic injuries after multiple trauma. J Trauma 2010;69(5):1243-1251

Pieske O, Raucher S, Baur P, Augenstein J, Bahouth G, Höcherl E, Haasper C, Lob G. Automatische Unfallmelder. Erste Erfahrungen aus der Anwendung. Unfallchirurg 2010;113(5):350-355

Shahab-Osterloh S, Witte F, Hoffmann A, Winkel A, Laggies S, Neumann B, Seiffart V, Lindenmaier W, Gruber AD, Ringe J, Häupl T, Thorey F, Willbold E, Corbeau P, Gross G. Mesenchymal stem cell-dependent formation of heterotopic tendon-bone insertions (osteotendinous junctions). Stem Cells 2010;28(9):1590-1601

Stübig T, Mommsen P, Krettek C, Probst C, Frink M, Zeckey C, Andruszkow H, Hildebrand F. Early Total Care (ETC) im Vergleich zu Damage Control Orthopedics (DCO) bei der Behandlung polytraumatisierter Patienten mit Femurschaftfrakturen: Nutzen und Kosten. Unfallchirurg 2010;113(11):923-930

Thorey F, Menzel H, Lorenz C, Gross G, Hoffmann A, Windhagen H. Osseointegration by bone morphogenetic protein-2 and transforming growth factor beta2 coated titanium implants in femora of New Zealand white rabbits. Indian J Orthop 2011;45(1):57-62

Uksul N, Suero EM, Stübig T, Citak M, Hüfner T, Krettek C, Citak M. Mechanical stability analysis of reference clamp fixation in computer-assisted spine surgery. Arch Orthop Trauma Surg 2010;DOI: 10.1007/s00402-010-1252-7

Vanin N, Kenaway M, Panzica M, Jagodzinski M, Meller R, Krettek C, Hankemeier S. Accuracy of digital preoperative planning for total knee arthroplasty. Technology and Health Care 2010;18(4-5):335-340

Weber-Spickschen TS, Oszwald M, Westphal R, Krettek C, Wahl F, Gosling T. Development of a fixation device for robot assisted fracture reduction of femoral shaft fractures: a biomechanical study. Technol Health Care 2010;18(3):207-216

Zeckey C, Dannecker S, Hildebrand F, Mommsen P, Scherer R, Probst C, Krettek C, Frink M. Alcohol and multiple trauma-is there an influence on the outcome? Alcohol 2010;DOI: 10.1016/j.alcohol.2010.08.004

Zeckey C, Frink M, Wilhelmi M, Mommsen P, Brunner U, Probst C, Krettek C, Hildebrand F. Verletzung der Aa. subclavia und

vertebralis im Kindesalter nach stumpfem Trauma. Unfallchirurg 2010;113(8):673-675

Zeckey C, Hildebrand F, Hoevel P, Müller K, Krettek C, Barkhausen T, van Griensven M. Activity of lymphocyte subpopulations in polymicrobial sepsis and DHEA treatment in IL-6 knockout mice. J Innate Immun 2010;2(5):469-477

Zeckey C, Vanin N, Neitzke G, Mommsen P, Bachmann S, Frink M, Wilhelmi M, Krettek C, Hildebrand F. Zeugen Jehovas und Schwerverletzung mit drohender Hämorrhagie : Wie komplex ist die Behandlung? Chirurg 2010;DOI: 10.1007/s00104-010-1999-y

Übersichtsarbeiten

Adams HA, Hildebrand F, Krettek C. Die Erstversorgung des polytraumatisierten Patienten - Teil I: Grundlagen und präklinische Versorgung. DIVI 2010;1(2):62-72

Adams HA, Hildebrand F, Krettek C. Die Erstversorgung des polytraumatisierten Patienten - Teil II: Klinische Grundversorgung. DIVI 2010;1(3):96-107

Gaulke R. Handgelenkarthrodese - Operationstechniken und Fallstricke. Orthopädie & Rheuma 2010;13(6):53-56

Gaulke R. Ergebnisse verschiedener Op-Techniken zur ACG-Stabilisierung im Vergleich. Unfallchirurg 2010;113(8):612-613

Gaulke R. Ergebnisse verschiedener Operations-Techniken zur proximalen Humerusfraktur. Unfallchirurg 2010;113(9):696-697

Haasper C, Krettek C. Unfallprävention. Unfallchirurg 2010; 113(5):349

Knobloch K, Hüfner T. Konservative Behandlung der Achillestendinopathie. Unfallchirurg 2010;113(9):705-711

Müller CW, Gösling T, Mameghani A, Stier R, Klein M, Hüfner T, Krettek C. Osteoporosebedingte Wirbelkörperfrakturen. Kyphoplastie und Vertebroplastie vs. konservative Therapie. Orthopädie 2010;39(4):417-424

Thorey F, Menzel H, Lorenz C, Gross G, Hoffmann A, Windhagen H. Enhancement of endoprosthesis anchoring using BMP-2. Technol Health Care 2010;18(3):217-229

Zeckey C, Hildebrand F, Probst C, Krettek C. Traumasysteme in Deutschland, USA und Australien. Ein internationaler Vergleich. Unfallchirurg 2010;113(9):771-4, 776-7

Buchbeiträge, Monografien

Gaulke R. Verletzungen der oberen Extremität. In: Zacher J. [Hrsg.]: Handbuch Orthopädie / Unfallchirurgie 2010 : 2. Orthopädie-Unfallchirurgie-Update-Seminar. Heidelberg: Springer, 2010. S.1-32 (Reihe: Handbuch Update-Seminar)

Müller CW, Mameghani A, Gösling T, Hüfner T, Krettek C. Was gibt es Neues in der Wirbelsäulenchirurgie? In: Meßmer K, Jähne J, Neuhaus P. [Hrsg.]: Was gibt es Neues in der Chirurgie? Jahresband 2010. Heidelberg: ecomed Medizin, 2010. S.285-300

Abstracts

2010 wurden 66 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Citak, Musa (PD Dr. med.): Fehlerquellenanalyse von posttraumatischen Torsionsfehlern bei Femurschaftfrakturen. Klinische und experimentelle Analyse - Fehlerquellenreduzierung.

Meller, Rupert (PD Dr. med.): Die Rekonstruktion des vorderen Kreuzbandes bei offenen Wachstumsfugen: Eine Studie an Schafen.

Promotionen

Bradt, Nikolas (Dr. med.): Luftrettung in Deutschland: Schnell aber auch schneller als NEF und NAW? Eine Analyse der Einsatz- und Transportzeiten am Beispiel des Christoph 4.

Temps, Torsten (Dr. med.): Bedeutung der präklinisch erhobenen Glasgow-Coma-Scale bei Traumapatienten: Auswertungen einer Multi-Center-Studie.

Andruszkow, Hagen (Dr. med.): Versorgungsstrategien von Femurfrakturen bei polytraumatisierten Patienten- Ein internationaler Vergleich zwischen den Level I Traumazentren der MHH und „The Alfred“ Melbourne.

Rusu, Christian (Dr. med.): Beeinflussung des Multiorgandysfunktionssyndroms (MODS) bei polytraumatisierten Patienten durch Gabe von Anti-L-Selektin („Aselizumab“).

Schumacher, Carsten (Dr. med.): Ertrinkungsunfälle - Prävention, Intervention und Prognostik.

Markus Küpper (Dr. med.): Die roboterassistierte Reposition von proximalen Femurfrakturen mittels intraoperativer dreidimensionaler Bildgebung - Grundlagenversuche am Kadaver.

Hanna Langhorst (Dr. med.): Überlebensrate nach operativer Behandlung von Chondrosarkomen des Stammes und der Extremitäten - Vergleich zwischen den Ergebnissen eines regionalen Zentrums mit den Ergebnissen aus der Literatur.

Wissenschaftspreise

Bröse, Maximilian (Dr. med.): 2. Platz beim GOTS Young Investigator Award.

Haasper, Carl (PD Dr. med., M. Sc.): Hans-Liniger-Preis der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Müller, Christian (Dr. med.): Reisestipendium der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

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.

Frink, Michael (PD Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie und deren Sektion für Notfall-, Intensivmedizin und Schwerstverletztenversorgung, der European Shock Society, der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin, des Berufsverbandes der Deutschen Chirurgen Vertreter des Deutschen Gesellschaft für Chirurgie im Netzwerk ARDS.

Haasper, Carl (PD Dr. med., M.Sc.): Vorsitzender der AG Prävention von Verletzungen der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie Vorsitzender der Sektion Prävention der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und 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).

Müller, Christian (Dr. med.): Mitglied der AG Wirbelsäule der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie Delegierter der AOSpine Deutschland Reviewer der AOSpine Europe.

Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.): Stellvertretender Vorsitzender der AG implantatfreie Kreuzbandchirurgie und biologische Optimierung Mitglied der AG Trauma der Arbeitsgemeinschaft Arthroskopie Mitglied in der AG Geweberegeneration der Deutschsprachige Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA).

Wiebking, Ulrich (Dr. med.): Mitglied der ASAMI Deutschland Mitglied Deutsche Gesellschaft für Biomechanik Mitglied D.A.F Mitglied GFFC Mitglied AGA Deutschland Mitglied DGU Mitglied AGNN.

Vanin, Nicolas (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie Mitglied des Niedersächsischen Sportärztesbundes.

Gaulke, Ralf (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft Orthopädie und orthopädische Chirurgie (DGOOC) Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU) Mitglied der Sektion Handchirurgie der Deutschen Gesellschaft Orthopädie und orthopädische Chirurgie Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Handchirurgie (DGH) Mitglied der Deutschen Assoziation Fußchirurgie (DAF) Mitglied der Assoziation Rheumaorthopädie (ARO) Mitglied European Foot and Ankle Society (EFAS).

Macke, Christian (Dr. med.): Mitglied DGU.

Klinik für Urologie und Urologische Onkologie

■ Direktor: Prof. Dr. Markus Antonius Kuczyk

Tel.: 0511-532-3650 • 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 Penis-schwellkörpers 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

Adhäsionsmoleküle als mögliche Biomarker für die Prognose von Nierenzellkarzinomen am Beispiel des Fibronectin 1

Adhäsionsmoleküle dienen im Organismus in erster Linie der Zell-Zell- bzw. der Zell-Matrix- Interaktion. Sie können neben ihrer zelladhäsiven auch signalübertragende Wirkung haben und somit an Proliferation, Differenzierung und Wanderung von Einzelzellen sowie an der Organogenese beteiligt sein (Gumbiner, 1996; Shimazui et al., 2000).

Fibronectin ist ein im Körper ubiquitär vorkommendes Glykoprotein mit einem etwa 5%igen Kohlenhydratanteil,

der je nach sekretierender Zellart variieren kann. Generell werden zwei Hauptklassen unterschieden. Zum einen das im Blutplasma gelöste vorzufindende Fibronectin, welches hauptsächlich in den Leberzellen gebildet wird. Zum anderen Gewebefibronectin der extrazellulären Matrix, auch zelluläres Fibronectin genannt, das hauptsächlich durch Fibroblasten gebildet wird.

Fibronectin ist als Glykoprotein in Prozesse der zellulären Adhäsion und Migration involviert.

Für Fibronectin als Protein der extrazellulären Matrix gilt Integrin alpha 5 (ITGA5) als Schlüsselrezeptor. Antagonisten des humanen ITGA5 besitzen therapeutisches Potential als anti-angionetische Substanz zur Behandlung von Tumoren. Das Ziel dieser Studie war die Expression von Fibronectin 1 (FN1) in Nierenzellkarzinomen (NZK) zu erfassen und ihre prognostische Relevanz für ein optimales klinisches Management zu klären. Es wurden insgesamt 109 Proben renaler Tumore und 86 Gewebeproben aus korrespondierendem benignem Nierengewebe aus OP-Präparaten der totalen RNA-Extraktion zugeführt. Die Messung der FN1 mRNA-Expression erfolgte mittels quantitativer real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) unter Gebrauch von drei endogenen Kontrollen und RPTEC (renal proximal tubular epithelial cells) als biologischer Kontrolle. Die $\Delta\Delta\text{Ct}$ Methode wurde zur Berechnung der relativen Mengen benutzt. Expressionslevel wurden mit den klinischen Variablen abgeglichen. Zusätzlich wurden Verhältnisse zwischen rezidivfreien Überleben, klinischen Variablen und den Expressionsleveln ausgewertet.

FN1 mRNA Expression sind im NZK höher als in normalem Nierengewebe. FN1 mRNA Expression korreliert mit dem rezidivfreien Überleben. Damit könnte es ein Indikator für ein frühes systemisches Rezidiv sein und könnte in diesem Sinne künftig als Marker für NZK Aggressivität dienen.

Die mediane gewebespezifische mRNA-Expression von FN1 mRNA war im Vergleich von NZK mit normalen Nierengewebe um das 5-fache erhöht ($p < 0.0001$; Wilcoxon-Rangsummen Test). Weiterhin fand sich eine gewebespezifische Erhöhung der FN1 Expression im klarzelligen im Vergleich zum papillären NZK deutlich erhöht ($p < 0.0001$; Wilcoxon-Rangsummen Test). Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung ($pT \geq 3$ und/oder $N+/M+$) zeigten eine höhere FN1 Expression im Vergleich zur lokalisierten Erkrankung ($pT \leq 2$ und $N0/M0$) ($p = 0.0006$; Wilcoxon-Rangsummen Test). Unter der Anwendung von Subgruppenanalyse wurde eine signifikant höhere FN1 mRNA Expression zwischen fortgeschrittener und lokalisierter Erkrankung ausschließlich im papillären NZK und nicht im klarzelligen gefunden ($p = 0.02$ vs. $p = 0.2$; Wilcoxon-Rangsummen Test). Interessanterweise korrelierte die nach dem Median ($= 0.85$) dichotomisierte FN1 mRNA Expression mit dem rezidivfreien Überleben ($p = 0.0301$; $HR = 3.50$, $95\%CI$ 1.13-10.86).

■ Projektleitung: Merseburger, Axel Stuart (Dr.med.), Waalkes, Sandra (Dr.med.); Förderung: Wirtschaft

Variable		total	events	HR	95% CI	p-value
Univariable analysis						
Age ¹	≤ median=65 (=Ref)	32	10	0.98	0.39 2.47	0.9650
	> median	28	8			
Sex	men	21	6	1.15	0.43 3.06	
	woman(=Ref)	39	12			
Histology	clear cell RCC	40	14	0.45	0.13 1.58	0.2132
	papillary RCC	16	3			
Lymph node metastasis ²	no	56	14	6.41	2.05 20.05	0.0014
	yes(=Ref)	4	4			
Pulmonal / visceral metastasis ²	no	50	11	4.34	1.68 11.22	0.0025
	yes(=Ref)	10	7			
RCC stage	localized ³	35	6	3.56	1.33 9.49	0.0113
	advanced ⁴	25	12			
Largest tumor diameter	≤ median=4.5 (=Ref)	26	4	3.51	1.10 11.22	0.0340
	> median	23	10			
FN1	≤ median=0.85 (=Ref)	30	4	3.75	1.22 11.52	0.0208
	> median	29	13			
Multivariable analysis						
RCC stage	localized ³	35	6	3.19	1.09 9.36	0.0344
	advanced ⁴	25	12			
FN1	≤ median=0.85 (=Ref)	30	4	2.75	0.87 8.73	0.0854
	> median	29	13			

¹ continuous variable; ² at time of renal surgery; ³ localized = pT≤2 and N0/M0; ⁴ advanced = pT≥3 and/or N+/M+.

Tab. 1: Univariable and multivariable analysis of patients' and tumour characteristics with regard to their prognostic impact on the cancer-specific long-term survival (Cox regression analysis).

Weitere Forschungsprojekte

Der Einfluss exo- und endogener Faktoren auf prä maligne epigenetische Alterationen bei der Entstehung urogenitaler Tumore

■ Projektleitung: Serth, Jürgen (Dr.rer.nat.); Kooperationspartner: Jänisch, Stefanie (Dr.med.), Rechtsmedizin; Förderung: Wirtschaft

Die Rolle der Urocortin-vermittelten Signaltransduktion in der Pathogenese urogenitaler Tumore

■ Projektleitung: Tezval, Hossein (Dr.med.); Förderung: Stiftung

Molekulare Charakterisierung der Rapamycinanalogon CCI-779 - Wirkung im fortgeschrittenen humanem Harnblasenkarzinom

■ Projektleitung: Merseburger, Axel Stuart (Dr.med.), Serth, Jürgen (Dr. rer.nat.); Förderung: Wirtschaft

Vasoaktive Peptide in der Kontrolle der glatten Muskulatur der humanen Vagina.

■ Projektleitung: Ückert, Stefan (PD Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: Wirtschaft; 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 stanziobiopischer Untersuchung

■ Projektleitung: Imkamp, Florian (Dr.med.), Merseburger, Axel Stuart (PD Dr.med.), Serth, Jürgen (Dr. rer.nat.); Förderung: MHH, Rudolf Bartling Stiftung, Hoselmann Stiftung

Die Biochemie cAMP-/cGMP-bindender Proteinkinasen der humanen Vaginalwand

■ Projektleitung: Ückert, Stefan (PD Dr. rer. biol. hum.)

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.)

Originalpublikationen

Birowo P, Uckert S, Kedia GT, Sonnenberg JE, Sandner P, Thon WF, Scheller F, Rahardjo D, Kuczyk MA. Exposure of Human Seminal Vesicle Tissue to Phosphodiesterase (PDE) Inhibitors Antagonizes the Contraction Induced by Norepinephrine and Increases Production of Cyclic Nucleotides. *Urology* 2010;76(6):1518.e1-6

Gratzke C, Angulo J, Chitalek K, Dai YT, Kim NN, Paick JS, Simonsen U, Uckert S, Wespes E, Andersson KE, Lue TF, Stief CG. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010;7(1 Pt 2):445-475

Herrmann TR, Bach T, Imkamp F, Georgiou A, Burchardt M, Oelke M, Gross AJ. Thulium laser enucleation of the prostate (ThuLEP): transurethral anatomical prostatectomy with laser support. Introduction of a novel technique for the treatment of benign prostatic obstruction. *World J Urol* 2010;28(1):45-51

Herrmann TR, Bach T, Imkamp F, von Klot C, Tezval H, Nagele U, Burchardt M, Oelke M, Gross AJ. Insertion sheaths prevent breakage of flexible ureteroscopes due to laser fiber passage: a video-endoluminal study of the working channel. *J Endourol* 2010;24(11):1747-1751

Herrmann TR, Kruck S, Nagele U. Transperitoneal in situ intraarterial cooling in laparoscopic partial nephrectomy. *World J Urol* 2010;DOI: 10.1007/s00345-010-0597-4

Herrmann TR, Merseburger AS, Burchardt M. Prostate cancer: novel aspects of diagnostics and surgical technology. *World J Urol* 2010;28(6):665

Herschorn S, Jones JS, Oelke M, MacDiarmid S, Wang JT, Guan Z. Efficacy and tolerability of fesoterodine in men with overactive bladder: a pooled analysis of 2 phase III studies. *Urology* 2010;75(5):1149-1155

- Ivanyi P, Winkler T, Grosshennig A, Reuter C, Merseburger AS, Ganser A, Grünwald V. Treatment with tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma is associated with drug-induced hyperparathyroidism: a single center experience in 59 patients. *World J Urol* 2010;28(3):311-317
- Kramer MW, Escudero DO, Lokeshwar SD, Golshani R, Ekwenna OO, Acosta K, Merseburger AS, Soloway M, Lokeshwar VB. Association of hyaluronic acid family members (HAS1, HAS2, and HYAL-1) with bladder cancer diagnosis and prognosis. *Cancer* 2011;117(6):1197-1209
- Kramer MW, Merseburger AS. Maspin protein expression correlates with tumor progression in non-muscle invasive bladder cancer. *Oncology letters* 2010;1(41):621-626
- Mamoulakis C, Herrmann TR, Höfner K, Oelke M. The fish-hook configuration of the distal ureter indicates bladder outlet obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 2010;DOI: 10.1007/s00345-010-0612-9
- Rahardjo HE, Brauer A, Mägert HJ, Meyer M, Kauffels W, Taher A, Rahardjo D, Jonas U, Kuczyk MA, Uckert S. Endogenous Vasoactive Peptides and the Human Vagina-A Molecular Biology and Functional Study. *J Sex Med* 2011;8(1):35-43
- Ringe KI, Waalkes S, Herrmann T, Galanski M, Rosenthal H. Transarterielle superselektive Coil-Embolisation zur Therapie des High-flow-Priapismus: Ein Fallbericht. *Urologe A* 2010;49(6):747-749
- Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Jakse G, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A, Witjes JA, European Association of Urology. Actualizacion de las Guías Clínicas de la Asociación Europea de Urología sobre el carcinoma vesical musculoso-invasivo y metastásico. *Actas Urol Esp* 2010;34(1):51-62
- Uckert S, Kedia GT, Satzger I, Geismar U, Sohn M, Kuczyk MA, Hedlund P, Waldkirch ES. C-kit-positive multipolar cells in human penile erectile tissue: expression of connexin 43 and relation to trabecular smooth muscle cells. *Georgian Med News* 2010;(180)(180):13-19
- Uckert S, Waldkirch ES, Albrecht K, Sonnenberg J, Langnäse K, Richter K, Hedlund P, Kuczyk MA. Expression and distribution of cyclic AMP- and cyclic GMP-binding protein kinases in the human vagina- an immunohistochemical study. *J Sex Med* 2010;7(2 Pt 2):888-895
- Waalkes S, Atschekzei F, Kramer MW, Hennenlotter J, Vetter G, Becker JU, Stenzl A, Merseburger AS, Schrader AJ, Kuczyk MA, Serth J. Fibronectin 1 mRNA expression correlates with advanced disease in renal cancer. *BMC Cancer* 2010;10:503
- Waalkes S, Becker F, Schrader AJ, Janssen M, Wegener G, Merseburger AS, Schrader M, Hofmann R, Stöckle M, Kuczyk MA. Is There a Need to Further Subclassify pT2 Renal Cell Cancers as Implemented by the Revised 7th TNM Version? *Eur Urol* 2010;DOI: 10.1016/j.eururo.2010.10.005
- Waalkes S, Merseburger AS, Herrmann TR, Kramer MW, Wegener G, Rustemeier J, Hofmann R, Kuczyk MA, Schrader AJ. Urinary collecting system invasion is no independent prognostic factor in renal cell carcinoma. *World J Urol* 2010;28(3):283-288
- Waalkes S, Merseburger AS, Kramer MW, Herrmann TR, Wegener G, Rustemeier J, Hofmann R, Schrader M, Kuczyk MA, Schrader AJ. Obesity is associated with improved survival in patients with organ-confined clear-cell kidney cancer. *Cancer Causes Control* 2010;21(11):1905-1910
- Waalkes S, Merseburger AS, Simon A, Serth J, Kuczyk MA. Galectin-Expression an urologischen Tumoren : Diagnostisches, prognostisches und therapeutisches Potential. *Urologe A* 2010;DOI: 10.1007/s00120-009-2175-1
- Waalkes S, Simon P, Hennenlotter J, Knapp J, Tezval H, Serth J, Stenzl A, Kuczyk MA, Merseburger AS. Altered expression of Akt signaling pathway parameters in prostate needle biopsies derived from benign, adjacent and cancerous tissue. *Oncol Rep* 2010;23(5):1257-1260
- Waldert M, Waalkes S, Klatt T, Kuczyk MA, Weibl P, Schüller G, Merseburger AS, Remzi M. External validation of the preoperative anatomical classification for prediction of complications related to nephron-sparing surgery. *World J Urol* 2010;28(4):531-535
- Waldkirch E, Ückert S, Sigl K, Langnaese K, Richter K, Stief CG, Kuczyk MA, Hedlund P. Expression of cAMP-dependent protein kinase isoforms in the human prostate: functional significance and relation to PDE4. *Urology* 2010;76(2):515.e8-515.14
- Waldkirch ES, Ückert S, Sigl K, Satzger I, Geismar U, Langnäse K, Richter K, Sohn M, Kuczyk MA, Hedlund P. Expression of cyclic AMP-dependent protein kinase isoforms in human cavernous arteries: functional significance and relation to phosphodiesterase type 4. *J Sex Med* 2010;7(6):2104-2111

Übersichtsarbeiten

- Bach T, Xia SJ, Yang Y, Mattioli S, Watson GM, Gross AJ, Herrmann TR. Thulium: YAG 2 mum cw laser prostatectomy: where do we stand? *World J Urol* 2010;28(2):163-168
- Bright E, Oelke M, Tubaro A, Abrams P. Ultrasound estimated bladder weight and measurement of bladder wall thickness-useful noninvasive methods for assessing the lower urinary tract? *J Urol* 2010;184(5):1847-1854
- Gajewski J, Drake MJ, Ölke M. Post-prostatectomy stress urinary incontinence: what treatment for which patient? *Neurourol Urodyn* 2010;29(4):679-683
- Gravas S, Oelke M. Current status of 5alpha-reductase inhibitors in the management of lower urinary tract symptoms and BPH. *World J Urol* 2010;28(1):9-15
- Grünwald V, Kalanovic D, Merseburger AS. Management of sunitinib-related adverse events: an evidence- and expert-based consensus approach. *World J Urol* 2010;28(3):343-351
- Kramer MW, Krege S, Peters I, Merseburger AS, Kuczyk MA. Die Target-Therapie urologischer Tumoren. Experimentierfeld oder etablierter therapeutischer Ansatz? *Urologe A* 2010;49(10):1260-1265

Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Patard JJ, Mulders PF, Sinescu IC, European Association of Urology Guideline Group. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol* 2010;58(3):398-406

Merseburger AS, Ljungberg B, Doehn C. Hot topics in kidney cancer 2010. *World J Urol* 2010;28(3):245-246

Oelke M. International Consultation on Incontinence-Research Society (ICI-RS) report on non-invasive urodynamics: the need of standardization of ultrasound bladder and detrusor wall thickness measurements to quantify bladder wall hypertrophy. *Neurourol Urodyn* 2010;29(4):634-639

Ölke M, Gravas S. Relevance of benign prostatic hyperplasia and associated conditions for urologists, health care systems, and society. *World J Urol* 2010;28(1):1-2

Waalkes S, Kramer M, Herrmann TR, Schrader AJ, Kuczyk MA, Merseburger AS. Present state of target therapy for disseminated renal cell carcinoma. *Immunotherapy* 2010;2(3):393-398

Buchbeiträge, Monografien

Oelke M, Wyndaele JJ. Uroflowmetry. In: Cardozo L, Staskin D. [Hrsg.]: *Textbook of Female Urology and Urogynecology*. 3rd ed. London; New York: Informa Healthcare, 2010. S.257-267

Abstracts

2010 wurden 37 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Tezval, Hossein (PD Dr.med.): Biological characterization of Urocortin and Corticotropin-Releasing Factor Receptor 2 in urological malignancies.

Oelke, Matthias (PD Dr.med.): Development of a novel technique for non-invasive assessment of bladder outlet obstruction due to benign prostatic hyperplasia: ultrasound measurement of detrusor wall thickness.

Promotionen

Sormes, Michael (Dr.med.): Effekte selektiver Phosphodiesterase (PDE)-Inhibitoren auf die glatte Muskulatur der humanen Prostata: Eine In vitro-Studie.

Krahtz, Carsten (Dr.med. dent.): Kalium-Kanalöffner: Eine neue Option in der Pharmakotherapie der Urolithiasis? Eine In vitro- und In vivo-Studie.

Stipendien

Kramer, Mario (Dr.med.), Merseburger, Axel (PD Dr. med.), Ramanuklov, Azizbek (Dr.med.): Hannelore Münke Forschungsstipendium.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Merseburger, Axel S. (PD Dr. med.): Mitglied der Guidelines Working Group „Renal Cell Carcinoma“, European Association of Urology; der Guidelines Working Group „Muscle Invasiva and metastatic bladder cancer“; European Association of Urology Mitglied des Vorstandes (Schriftführer) des Vereins Deutscher Forschungsver-

bund Harnblasenkarzinom e.V.

Herrmann, Thomas R.W. (Dr.med.): Gründung der Forschungsgruppe „Urothelium Study Group“; 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.juergen@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/ach.html

Forschungsprofil

Der Forschungsschwerpunkt der Klinik liegt im transplantationsimmunologischen und onkologischen Bereich. Bearbeitet werden Fragestellungen zur Bedeutung des nach Transplantation bei allen Patienten auftretenden Chimärismus sowie zur Toleranzinduktion nach Organtransplantation solider Organe. Diese Untersuchungen werden sowohl an transplantierten Patienten als auch in verschiedenen Kleintiermodellen durchgeführt. Hiermit verbunden sind immungenetische Untersuchungen der Versuchstierspezies Ratte, die in der experimentellen Transplantationsforschung neben der Maus eine besondere Rolle spielt.

Ein weiteres Haupt-Forschungsgebiet der Abteilung stellen Untersuchungen zur Immunologie, Physiologie und Infektsicherheit nach diskordanter Xenotransplantation dar. Diese durch die DFG geförderten Arbeiten (Forschergruppe Xenotransplantation [FOR 535]) werden mittels geeigneter in vitro-Laborexperimente, sowie mittels Untersuchungen in ex-vivo Perfusions-kreisläufen durchgeführt.

Ein weiteres Forschungsgebiet der Klinik stellt die Durchführung klinischer Studien zur Erprobung neuer Immunsuppressiva und Antiinfektiva dar. In der Behandlung von Lebermetastasen werden gegenwärtig multimodale Therapiekonzepte evaluiert, da von einer Tumorsektion nur wenige Patienten dauerhaft profitieren. Gerade deshalb ist es wünschenswert mit Hilfe von modernen genetischen Methoden Informationen zur Diagnose, Prognose und zum erwarteten Krankheitsverlauf frühzeitig zu erhalten, damit eine optimale Behandlungsstrategie entwickelt werden kann. Wir berichteten kürzlich über die Regulation einiger wichtiger hepatischer Transkriptionsfaktoren und deren Rolle im primären kolorektalen Karzinom sowie in der kolorektalen Lebermetastase. Hier konnten wir die Expression des leberspezifischen Transkriptionsfaktor HNF6 in seiner unacetylierten Form in der kolorektalen Lebermetastase zeigen. Weder im gesunden Kolonepithel noch im Kolonkarzinom war HNF6 nachweisbar. Das unacetylierte HNF6 konnte in dieser Form jedoch nicht an die DNA Sequenzen binden und somit keine von HNF6 abhängigen Zielgene aktivieren. Aufgrund des engen Zusammenspiels zwischen HNF6 und FOXA2 untersuchten wir diesen Transkriptionsfaktor ebenfalls und fanden FOXA2 in der kolorektalen Lebermetastase deutlich hochreguliert. Es zeigte sich des Weiteren, dass HNF6 als Co-Aktivatoren Protein für FOXA2 dient und somit FOXA2 die HNF6 Transkription sowie entsprechende Zielgene reprimiert. Basierend auf diesen Ergebnissen untersuchten wir die Rolle von FOXA2 auf die Regulation der HNF6 Aktivität in der kolorektalen Lebermetastase. Ein besseres Verständnis des Zusammenspiels dieser Faktoren könnte dazu führen, therapeutische Strategien im Sinne eines siRNA vermittelten Ansatzes zur Therapie hepatisch metastasierender kolorektaler Karzinome zu entwickeln. Um dies zu erreichen untersuchten wir die Konsequenzen des funktionellen knock-downs von FOXA auf die HNF6 DNA-Bindung in der humanen Kolonkarzinomzelllinie Caco-2. Ferner untersuchten wir die Rolle von HNF6 in Bezug auf die Zellzyklusregulation. Wir konnten zeigen, dass der funktionelle knock-down von FOXA2 die HNF6 Aktivität rekonstruieren konnte und das Wachstum von Tumorzellen inhibiert werden konnte.

Zusammenfassend konnten unsere Studien die signifikante Rolle von FOX2 in der kolorektalen Lebermetastase zeigen. FOXA2 repräsentiert somit ein höchst interessantes Target-Gen in der Therapie der kolorektalen Lebermetastase.

Unsere aktuelle Untersuchungen überprüfen diese Theorie anhand tierexperimenteller Studien.

Forschungsprojekte

T-Zellen versus Tumorzellen - Wer kontrolliert wen?

Die Abwehr von Tumorzellen ist für das Immunsystem eine grosse Herausforderung, da es sich bei den karzinogenen Zellen um körpereigenes Gewebe handelt, das im Normalfall vor einem Angriff durch Lymphozyten geschützt ist. Dennoch verändern sich karzinogene Zellen an ihrer Oberfläche und in ihrem Inneren, wodurch T-Zellen und Natürliche Killer (NK)-Zellen aktiviert werden. Ein gut dokumentiertes Beispiel ist die stress-bedingte Expression von Molekülen auf Tumorzellen, die von einem spezifischen Rezeptor auf NK-Zellen erkannt werden. Die Bindung an die stress-induzierten Moleküle führt trotz der körpereigenen Signale zu einer direkten Lyse der Tumorzellen durch die NK-Zellen.

Damit T-Zellen ihr Wirkungsspektrum gegen Tumorzellen entfalten können, müssen im Wechselspiel mit anderen Zellen aktiviert werden. Diese Aufgabe übernehmen in der Regel antigenpräsentierende Zellen (APZ), zu denen Dendritische Zellen (DC), Makrophagen, aber auch B-Zellen gehören. Ohne diesem Zusammenspiel von T-Zelle und APZ findet keine vollständige Aktivierung statt und die T-Zellen zeigen keine Neigung auf Reize zu reagieren. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen zytotoxischen CD8+ und zytokin-freisetzenden CD4+ T-Zellen, obwohl diese Abgrenzung, wie neuere Befunde belegen, nicht allgemeine Gültigkeit besitzt.

Die Aktivierung der T-Zellen findet in den sekundären lymphatischen Organen Lymphknoten und Milz statt. Als Folge wandern die aktivierten T-Zellen über das Blut in die Peripherie, wo sie auf die Tumorzellen treffen und diese entweder zerstören oder durch Freisetzung inflammatorischer Moleküle weitere Zellen der angeborenen sowie adaptiven Immunantwort zum Tumor locken. Um dem auszuweichen, haben Tumore Mechanismen der Immunevasion entwickelt. Diese manifestieren sich unter anderem in folgenden Beobachtungen:

- Während einer Tumorerkrankung verändert sich die Lymphozytenzusammensetzung dahingehend, dass vermehrt suppressorisch wirkende regulatorische T-Zellen im Blut nachzuweisen sind bei einer gleichzeitigen Abnahme der Anzahl von NK-Zellen.
- Tumorzellen setzen Botenstoffe frei, die ihre Ausbreitung in den Organen beschleunigen während in ihrem Zentrum ein anaerobes Mikromilieu entsteht, das normale Zellen zugrunde gehen lässt.
- Viele Tumore entsenden karzinogene Zellen in die Leber, da diese einen immun-privilegierten Zustand aufweist. Viele Immunreaktionen werden in der Leber stark reguliert, da eine Inflammation dieses Organs fatale Folgen für den gesamten Organismus hätte.

In Kombination mit der per se stark erhöhten Teilungsrates der Zellen und dem erwähnten Mimikry als körpereigene Zellen ist es dem Immunsystem kaum möglich ohne Hilfe ein Karzinom zu kontrollieren. Allerdings kann ein Verständnis der Interaktionen von T-Zellen und Tumor-Zellen zu einer Verbesserung führen, die Immunantwort gegen Karzinome zu unterstützen. Die gilt für beschriebene Effekte wie z.B. dem vermehrten Auftreten von regulatorischen T-Zellen sowie für bis dato unbeschriebene, von denen weiter unten die Rede sein wird.

Bezüglich des vermehrten Auftretens regulatorischer T-Zellen führen wir Analysen durch, die vor allem Dank der Vernetzung zwischen Klinik und Labor zu stande kommen konnten. Dabei besticht das verwendete Kollektiv an Patienten mit Tumorerkrankung durch eine rein chirurgische Therapie. Dadurch sind wir in der Lage, die bestehende Vermutung, dass die Abnahme der NK-Zellen und Zunahme der regulatorischen T-Zellen direkt vom Tumor beeinflusst werden, auf einmalige Weise zu verifizieren, da wir die Veränderungen der Lymphozytenzusammensetzung eines einzelnen Patienten während bzw. nach überstandener der Erkrankung verfolgen können, ohne dass die Lymphozyten durch eventuelle Chemotherapie beeinflusst werden. Zum ersten Mal stehen dabei auch die NK-Zellen zusammen mit den regulatorischen T-Zellen im Fokus der Untersuchung, was zum einen dem Abfall der Anzahl NK-Zellen in Tumorpatienten Rechnung trägt, da die NK-Zellen mit die tumor-feindlichsten Lymphozyten sind. Zum anderen ist eine Subpopulation der NK-Zellen ebenfalls regulatorisch aktiv. Es ist ein Ziel, diese Subpopulation zu charakterisieren und die eventuelle

Veränderung dieser regulatorischen NK-Zellen äquivalent zu den regulatorischen T-Zellen in Tumorpatienten mit akuter Erkrankung und nach erfolgreicher Therapie zu untersuchen.

Es wurde kurz angedeutet, dass neben den bekannten Evasionsmechanismen in unserem Labor ein noch nicht beschriebenes Phänomen in der Auseinandersetzung von T-Zellen mit Tumorzellen entdeckt wurde. Dabei kommen T-Zellen in Kontakt mit Tumorzellen, was unmittelbar zu einer punktuellen Verschmelzung der Zellmembranen führt und einen beidseitigen Austausch von Zytosol ermöglicht.

Die Besonderheit dieser Interaktion liegt zum einen darin, dass es naive T-Zellen sind, die Strukturen auf den Tumorzellen erkennen und zum anderen der freie Fluss von Zytosol, der auch in Abb.1 sichtbar dargestellt ist.

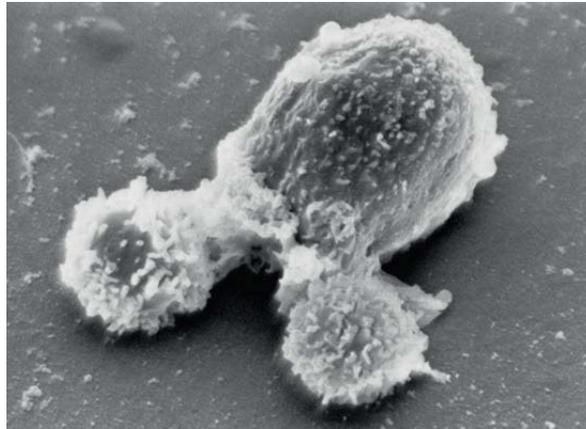


Abb.1:

Kontakte, die auch Fusionen von Zellmembranen auslösen, sind vor allem bei zytotoxischen T-Zellen beschrieben worden, bei denen ein geschlossener Ring zwischen den Plasmamembranen der T-Zellen und den Zielzellen entsteht. In den umschlossenen Zwischenraum entlassen die zytotoxischen Vakuolen ihre lytischen Moleküle wie z.B. Perforin. Anschließend lösen sich die Zellen wieder voneinander. Nach der Trennung der Zellen können Membranfragmente der Zielzellen auf den T-Zellen nachgewiesen werden, die sich in die Plasmamembran der T-Zellen integrieren. Diese Membranfragmente behalten ihre biologische Funktionsfähigkeit, da die T-Zellen, die diese Fragmente integriert haben, selbst zu Zielzellen von anderen zytotoxischen T-Zellen werden.

Auch bei B-Zellen kann beobachten, dass vermittelt durch den B-Zell-Rezeptor Membran-gebundene Antigene ihrer Zielzellen aufgenommen werden. Vor Kurzem wurden neuartige Strukturen beschrieben, die der Kommunikation zwischen Zellen dienen, sogenannte tunneling nanotubes (TNT). Diese Strukturen können Durchmesser von 50-200nm und eine Länge von mehreren Zelldurchmessern erreichen. Ein Austausch von Zytosol kann aber bei den TNT nicht beobachtet werden, obwohl der Durchmesser der TNT genug Raum bieten würde. Allerdings, so wird spekuliert, verhindert die Länge der TNT eine ausreichende Diffusionskraft.

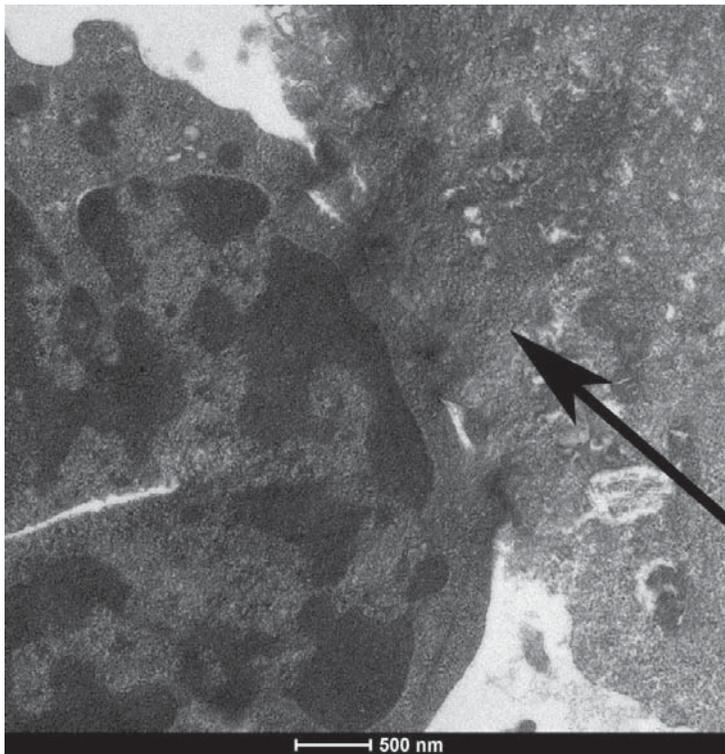


Abb. 2: Raster- (Links) und Transmissionsaufnahme von humanen T-Zellen in Kontakt mit einer Tumorzelle. Der Pfeil zeigt die Fluss von elektronendichtem Zytosol der T-Zelle in die Schweinezelle. Dieser Austausch des Zytosols hat Auswirkungen auch auf das Zellwachstum von den Tumorzellen.

Diese Beispiele zeigen, dass es zwar vielfältige Formen von Kontakten und Austausch von Membranbestandteilen gibt, bisher aber ein Fluss von Zytosol zwischen eukaryotischen Zellen nicht beobachtet werden konnte. Dieses Projekt beschäftigt sich deshalb mit der grundlegenden Erforschung dieser Interaktionen und den Auswirkungen. Das Eingehen der Zell-Zell-Kontakte ist Spezies- und Tumor-unabhängig. Es kann sowohl mit humanen und murinen T-Zellen nach Kontakt mit unterschiedlichen Tumortalinien (T-, B-Lymphome, Lungen- und Leber-Tumore) sowie primären Tumorzellen beobachtet werden. Dies lässt die Vermutung zu, dass es sich um ein grundsätzliches immunologisches Phänomen handelt.

Als eine gravierende Folge konnte ein stark vermindertes Zellwachstum von den Tumorzellen beobachtet werden, die Zytosol von den T-Zellen aufgenommen haben (Abb. 2).

Die Kontakte haben aber auch für die Lymphozyten Konsequenzen. Versucht man die naiven T-Zellen, die Zytosol von den Tumorzellen aufgenommen haben, unspezifisch mit Lektinen zu stimulieren, muss man feststellen, dass diese T-Zellen kaum in der Lage sind, zu proliferieren (Abb. 3). Diese interessante Feststellung führt zu der zentralen Fragestellung: Warum gehen naive Lymphozyten Kontakte mit Tumorzellen ein und welche Folgen hat das für die Immunantwort gegen die Tumorzellen? Hierfür werden Analysen bezüglich des Zellzyklus, Apoptose/Anergie der T-Zellen, Zytokin-Freisetzung sowie phänotypische Veränderungen durchgeführt.

■ Projektleitung: Lieke, Thorsten(Dr.); Förderung: MHH

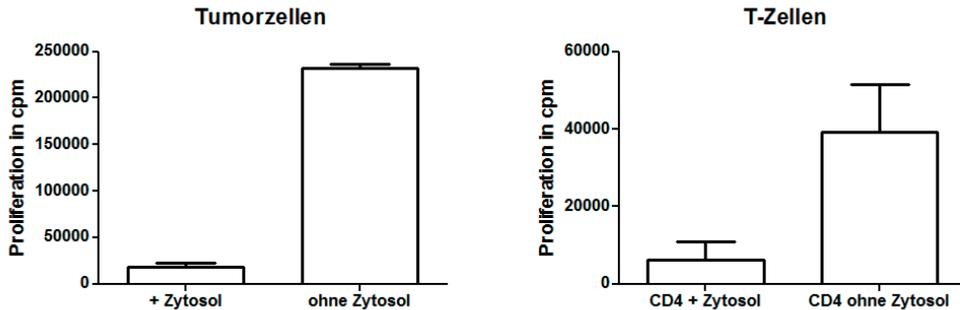


Abb. 3: Zellteilung von Maustumorzellen nach Aufnahme von Zytosol muriner T-Zellen bzw. ohne Austausch von Zytosol (linker Graph). Da nur ein geringer Teil der Tumorzellen mit T-Zellen in Verbindung tritt, ist das Wachstum der Gesamtpopulation der Tumorzellen kaum beeinträchtigt. Daher wird angenommen, dass es sich hierbei ebenfalls um einen Evasionsmechanismus der Tumorzellen handelt. Dies wird gestützt durch die Tatsache, dass sich auch die T-Zellen, die Zytosol aufgenommen haben, deutlich weniger teilen als normale T-Zellen, wenn sie unspezifisch mit PMA stimuliert werden (rechter Graph).

Weitere Forschungsprojekte

„Charakterisierung der Bedeutung von Hämoxxygenase-1 in der primär sklerosierenden Cholangitis und im cholangiozellulären Karzinom“

■ Projektleitung: Klose, Johannes (Dr. med.); Kooperationspartner: Pathologie der MHH; Förderung: Gesellschaft der Freunde der MHH e. V., Gottfried-Armdt-Stiftung

„Optimierung der langfristigen Allograftakzeptanz nach Leberzelltransplantation im Modell der Ratte“

■ Projektleitung: Vondran, Florian (Dr. med.); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung; Novartis

PROGNOSEFAKTOREN DES MAGENKARZINOMES. Analyse zur Wirksamkeit unterschiedlicher chirurgischer und onkologischer Therapie-Konzepte und ihres Einflusses auf die Überlebenschancen

■ Projektleitung: Emmanouilidis, Nikos (Dr. med.), Winkler, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: MHH

PROGNOSEFAKTOREN DES ÖSOPHAGUSKARZINOMES. Analyse zur Wirksamkeit unterschiedlicher chirurgischer und onkologischer Therapie-Konzepte und ihres Einflusses auf die Überlebenschancen

■ Projektleitung: Emmanouilidis, Nikos (Dr. med.), Winkler, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: MHH

PROGNOSEFAKTOREN DES HEPATOZELLULÄREN KARZINOMS NACH LEBERTRANSPLANTATION. Eine Datenbankanalyse 40 Jahre nach der ersten Lebertransplantation bei Hepatozellulärem Karzinom

■ Projektleitung: Emmanouilidis, Nikos (Dr. med.)

PRIMÄRBEHANDLUNG DIFFERENZIERTER SCHILDDRÜSENKARZINOME - EINE KLINISCHE STUDIE ZUR EFFIZIENZ, LEBENSQUALITÄT UND PHARMAÖKONOMIE DES VERKÜRZTEN BEHANDLUNGS-PROTOKOLLS DER MHH IM >1000 TAGE FOLLOW-UP

■ Projektleitung: Emmanouilidis, Nikos (Dr. med.), Scheumann, Georg FW (Prof. Dr.); Förderung: GENZYME

„Klinische Studie zum Einsatz von Moxifloxacin bei intraabdominellen Infektion“

■ Projektleitung: Helfritz, F.A. (Dr.), Winkler, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: Bayer

Exploratorische Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Micafungin vs. Placebo in der präemptiven Behandlung von invasiver Candidose bei chirurgischen Hochrisikopatienten mit intraabdominellen Infektionen

■ Projektleitung: Knitsch, W. (Dr.), Winkler, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: Astellas

Protocol EFC6520; A Multinational, Multicenter, Randomized, Double Blind Study comparing the Efficacy and Safety of AVE5026 with enoxaparin for the Prevention of Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Major Abdominal Surgery

■ Projektleitung: Helfritz, F.A. (Dr.), Winkler, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: Sanofi Aventis

Phase 3 study to compare the efficacy and safety of PTK0796 with Linezolid in the treatment of adults with acute bacterial skin and skin structure infection (ABSSSI)

■ Projektleitung: Helfritz, F.A. (Dr.), Winkler, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: Novartis

Modifying consumptive coagulopathy following discordant porcine xenotransplantation

■ Projektleitung: Winkler, Michael (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: DFG Transregio Forschergruppe FOR 535 „Xenotransplantation“ - Projekt IV

Rolle regulatorischer T-Zellen bei der Entwicklung von donorspezifischen Adaptationsmechanismen nach klinischer Organtransplantation

■ Projektleitung: Schwinger, R.; Förderung: DFG-Sonderforschungsbereich 738, Teilprojekt B1.

Targeting of costimulatory pathways for the control of human anti-pig cellular immune responses

■ Projektleitung: Schwinger, R.; Förderung: DFG-Transregio Forschergruppe „Xenotransplantation“, FOR 535, Projekt VI

Evaluation of the biologic activity of transgenes in genetically engineered porcine cells and tissues

■ Projektleitung: Schwinger, R.; Förderung: EU, Integrated Project „Xenome“ (LSHB-CT-2006-037377)

Bedeutung der 77C®G Mutation im CD45 Gen des Menschen als Risikofaktor für Autoimmunerkrankungen

■ Projektleitung: Schwinger, R.; Förderung: DFG-Normalverfahren, Schw437/2

Investigation of host immune responses after transplantation of embryonic stem cells in a mouse model of acute myocardial ischemia

■ Projektleitung: Martin, U., (HTTG, Leibniz-Forschungslaboratorien), Schwinger, R.; Kooperationspartner: Kooperationsprojekt mit HTTG, Leibniz-Forschungslaboratorien; Förderung: DFG-Normalverfahren

Role of donor-specific immune responses in chronic allograft dysfunction

■ Projektleitung: Schwinger, R.; Timrott, K.; Förderung: BMBF, IFB-Tx.

Rolle genetischer Polymorphismen des Natürlichen-Killergen-Komplexes (NKC) für das Überleben MHC-disparater Transplantate

■ Projektleitung: Hundrieser, J., Pöhnert, Daniel; Förderung: VCH intern

Occurrence and clinical relevance of alloantibody formation to allomorphic NK cell receptors in transplant patients

■ Projektleitung: : Jacobs, R., Immunologie/Rheumatologie, Kooperationspartner: Hundrieser, J., Pöhnert, Daniel; Förderung: IFB-Tx, Projekt 30

Originalpublikationen

- Bertram A, Broecker V, Lehner F, Schwarz A. Kidney transplantation in a patient with severe adenine phosphoribosyl transferase deficiency: obstacles and pitfalls. *Transpl Int* 2010;23(9):e56-8
- Bertram H, Pfister ED, Becker T, Schoof S. Transsplenic endovascular therapy of portal vein stenosis and subsequent complete portal vein thrombosis in a 2-year-old child. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21(11):1760-1764
- Ciesek S, Becker T, Manns MP, Strassburg CP. Anti-parietal cell autoantibodies (PCA) in primary biliary cirrhosis: a putative marker for recurrence after orthotopic liver transplantation? *Ann Hepatol* 2010;9(2):181-185
- Ciesek S, Steinmann E, Iken M, Ott M, Helfritz FA, Wappler I, Manns MP, Wedemeyer H, Pietschmann T. Glucocorticosteroids Increase Cell Entry by Hepatitis C Virus. *Gastroenterology* 2010;138(5):1875-1884
- Ding X, Reimann S, Timrott K, Gutenbrunner C, Schwarze M, Fischer MJ. Comparison of the ICF core set for cardiopulmonary conditions in the acute hospital setting among different types of transplant patients. *Int J Rehabil Res* 2010;DOI: 10.1097/MRR.0b013e32833ba58a
- Ebnet J, Nakamura M, Lorenz M, Bektas H, Krauss JK. An errant bowel. *Lancet* 2010;376(9746):1116
- Fischer L, Seiler CM, Broelsch CE, de Hemptinne B, Klempnauer J, Mischinger HJ, Gassel HJ, Rokkjaer M, Schauer R, Larsen PN, Tetens V, Büchler MW. Hemostatic efficacy of TachoSil in liver resection compared with argon beam coagulator treatment: an open, randomized, prospective, multicenter, parallel-group trial. *Surgery* 2011;149(1):48-55
- Jokuszies A, Niederbichler AD, Hirsch N, Kahlmann D, Herold C, Vogt PM. Der gestielte Leistenlappen zur Defektdeckung an der Hand. *Oper Orthop Traumatol* 2010;22(4):440-451
- Jörns A, Rath KJ, Terbish T, Arndt T, Meyer Zu Vilsendorf A, Wedekind D, Hedrich HJ, Lenzen S. Diabetes prevention by immunomodulatory FTY720 treatment in the LEW.1AR1-iddm rat despite immune cell activation. *Endocrinology* 2010;151(8):3555-3565
- Kousoulas L, Becker T, Richter N, Emmanouilidis N, Schrem H, Barg-Hock H, Klempnauer J, Lehner F. Living donor liver transplantation: effect of the type of liver graft donation on donor mortality and morbidity. *Transpl Int* 2011;24(3):251-258
- Lehner F, Kulik U, Klempnauer J, Borlak J. Mapping of liver-enriched transcription factors in the human intestine. *World J Gastroenterol* 2010;16(31):3919-3927
- Lehner F, Kulik U, Klempnauer J, Borlak J. Inhibition of the Liver Enriched Protein FOXA2 Recovers HNF6 Activity in Human Colon Carcinoma and Liver Hepatoma Cells. *PLoS One* 2010;5(10):e13344
- Lichtenstern C, Pratschke J, Schulz U, Schmoeckel M, Knitsch W, Kaskel P, Krobot KJ, Weigand MA, Winkler M. Caspofungin nach Transplantation solider Organe in Deutschland: Beobachtungsstudie zur Behandlung invasiver Pilzinfektion. *Anaesthesist* 2010;59(12):1083-1090
- Lichtenstern C, Swoboda S, Hirschburger M, Domann E, Hoppe-Tichy T, Winkler M, Lass-Flörl C, Weigand MA. Update: invasive fungal infections: Diagnosis and treatment in surgical intensive care medicine. *Anaesthesist* 2010;DOI: 10.1007/s00101-009-1655-4
- Müller S, Poehner D, Müller JA, Scheumann GW, Koch M, Lück R. Regulatory T cells in peripheral blood, lymph node, and thyroid tissue in patients with medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2010;34(7):1481-1487
- Pischke S, Tutarel O, Greten TF, Heim A, Wedemeyer J, Herzog P, Saddekni N, Barg-Hock H, Strassburg C, Manns MP, Rifai K, Gebel M. CMV-Enterokolitis bei einer erwachsenen lebertransplantierten Patientin als Ursache rezidivierender Invaginationen? *Z Gastroenterol* 2010;48(6):688-692
- Plege A, Borns K, Beer L, Baars W, Klempnauer J, Schwitzer R. Downregulation of cytolytic activity of human effector cells by transgenic expression of human PD-ligand-1 on porcine target cells. *Transpl Int* 2010;23(12):1293-1300
- Plege A, Schwitzer R. Stimulatory and inhibitory receptor interactions in xenotransplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15(2):219-223
- Schwarz A, Haller H, Schmitt R, Schiffer M, Koenecke C, Strassburg C, Lehner F, Gottlieb J, Bara C, Becker JU, Broecker V. Biopsy-diagnosed renal disease in patients after transplantation of other organs and tissues. *Am J Transplant* 2010;10(9):2017-2025
- Stange MA, Tutarel O, Pischke S, Schneider A, Strassburg CP, Becker T, Barg-Hock H, Bastürk M, Wursthorn K, Cornberg M, Ott M, Greten TF, Manns MP, Wedemeyer H. Fulminant hepatic failure due to chemotherapy-induced hepatitis B reactivation: role of rituximab. *Z Gastroenterol* 2010;48(2):258-263
- Stanke F, Becker T, Hedtfeld S, Tamm S, Wienker TF, Tümmler B. Hierarchical fine mapping of the cystic fibrosis modifier locus on 19q13 identifies an association with two elements near the genes CEACAM3 and CEACAM6. *Hum Genet* 2010;127(4):383-394
- Stanke F, Becker T, Kumar V, Hedtfeld S, Becker C, Cuppens H, Tamm S, Yarden J, Laabs U, Siebert B, Fernandez L, Macek M Jr, Radojkovic D, Ballmann M, Greipel J, Cassiman JJ, Wienker TF, Tümmler B. Genes that determine immunology and inflammation modify the basic defect of impaired ion conductance in cystic fibrosis epithelia. *J Med Genet* 2011;48(1):24-31
- Suhling H, Westerkamp V, Dinh QT, Greer M, Kempf T, Simon A, Gottlieb J, Welte T, Schieffer B. Catheter fragmentation and local lysis in two lung transplant patients with pulmonary embolism. *Am J Transplant* 2010;10(11):2553-2557
- Thum T, Batkai S, Malinski PG, Becker T, Mevius I, Klempnauer J, Meyer HH, Frölich JC, Borlak J, Tsikas D. Measurement and diagnostic use of hepatic cytochrome P450 metabolism of oleic acid in

liver disease. *Liver Int* 2010;30(8):1181-1188

Vincenti F, Blanco G, Durrbach A, Friend P, Grinyo J, Halloran PF, Klempnauer J, Lang P, Larsen CP, Mühlbacher F, Nashan B, Souillou JP, Vanrenterghem Y, Wekerle T, Agarwal M, Gujrathi S, Shen J, Shi R, Townsend R, Charpentier B. Five-year safety and efficacy of belatacept in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(9):1587-1596

Vondran FW, Timrott K, Tross J, Kollrich S, Gwinner W, Lehner F, Klempnauer J, Becker T, Schwitzer R. Association of high anti-donor alloreactivity and low frequency of FoxP3-expressing cells prior to kidney transplantation with acute graft rejection. *Clin Transplant* 2010;DOI : 10.1111/j.1399-0012.2010.01354.x; 10.1111/j.1399-0012.2010.01354.x

Weismüller TJ, Fikatas P, Schmidt J, Barreiros AP, Otto G, Beckebaum S, Paul A, Scherer MN, Schmidt HH, Schlitt HJ, Neuhaus P, Klempnauer J, Pratschke J, Manns MP, Strassburg CP. Multicentric evaluation of model for end-stage liver disease-based allocation and survival after liver transplantation in Germany - limitations of the ‚sickest first‘-concept. *Transpl Int* 2011;24(1):91-99

Winkler M, Pratschke J, Schulz U, Zheng S, Zhang M, Li W, Lu M, Sgarabotto D, Sganga G, Kaskel P, Chandwani S, Ma L, Petrovic J, Shivaprakash M. Caspofungin for post solid organ transplant invasive fungal disease: results of a retrospective observational study. *Transpl Infect Dis* 2010;12(3):230-237

Abstracts

2010 wurden 30 Abstracts publiziert.

Promotionen

Ringe, Bastian (Dr. med.): Einfluss erweiterter Spenderkriterien (ECD) bei der Lebertransplantation - eine kritische Zentrumsanalyse.

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, von allergischen Erkrankungen und von Tumorerkrankungen der Haut. Dieses spiegelt sich wider sowohl in der Bearbeitung von grundlagenorientierten Forschungsprojekten, die zum größeren Teil von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) im Normalverfahren, im Sonderforschungsbereich 566, in der Klinischen Forschergruppe 250 und im DFG Graduiertenkolleg „Regulation der allergischen Entzündung in Lunge und Haut“ 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

Forschungsschwerpunkt: Untersuchungen zur Bedeutung von Interleukin (IL)-22 für die häufige bakterielle Hautkolonisierung mit Staphylococcus aureus bei atopischer Dermatitis

Die atopische Dermatitis (AD) und die Psoriasis sind sehr häufige chronisch entzündliche Hauterkrankungen mit steigender Prävalenz. Es konnte gezeigt werden, dass 80-100% der AD-Patienten und 50-60% der Psoriasis-Patienten mit Staphylococcus aureus (*S. aureus*) kolonisiert sind, wohingegen der Keim nur 5-30% der gesunden Bevölkerung mit Betonung der intertriginösen Areale besiedelt. Nur bei der AD kommt es häufig zu klinisch sichtbaren Infektionen der Haut und nur hier korreliert die staphylogene Besiedlungsdichte mit der Schwere der Erkrankung. Dieses weist auf gestörte Regulationsmechanismen bei AD (anders als bei Psoriasis) im Kontext der mikrobiellen Besiedlung hin.

Von *S. aureus* sezernierte Toxine wie Staphylokokkenenterotoxine A-E (SEA-E) führen erstens als Superantigene zur unspezifischen T-Zell-Aktivierung, zweitens bilden viele AD-Patienten spezifisches IgE gegenüber Superantigenen, was dann wiederum zu einer IgE vermittelten, spezifischen Immunantwort führt. • α -Toxin ist ein porenbildendes Toxin, welches in hohen Konzentrationen ($>1\mu\text{g/ml}$) zur Zellyse führt. In niedrigen Konzentrationen vermittelt es immunologische Effekte. Unsere Arbeitsgruppe konnte bereits zeigen, dass sublytische Konzentrationen von • α -Toxin Interferon (IFN) • α in mononukleolären Zellen des peripheren Blutes (PBMCs) und T-Zellen induzieren. Im klinischen Kontext konnten wir zeigen, dass 30% der unbehandelten und 65% der antiseptisch behandelten AD-Patienten mit • α -Toxin bildenden Staphylokokken besiedelt waren.

Neben Th1- und Th2-Lymphozyten sind in den vergangenen Jahren Th17-Zellen (gekennzeichnet durch die Produktion des Schlüsselzytokins IL-17) und im letzten Jahr Th22-Zellen (Schlüsselzytokin IL-22) beschrieben worden, die in der Pathogenese und Erhaltung von chronisch entzündlichen Hauterkrankungen wie AD und Psoriasis eine wichtige Rolle

zu spielen scheinen. IL-22 gehört zur IL-10-Familie und wirkt ausschließlich auf Epithelzellen, wie z. B. Keratinozyten. Es konnte gezeigt werden, dass IL-22 produzierende CD4+ T-Zellen in der läSIONalen Haut von AD- im Vergleich zu Psoriasis-Patienten akkumulieren, wohingegen IL-17 produzierende Th17-Zellen in der läSIONalen Psoriasis-Haut im Vergleich zur AD-Haut dominieren. Es wird diskutiert, dass Th-22 Zellen in erster Linie für die epidermale Hyperplasie und Th-17-Zellen für die Induktion von antimikrobiellen Peptiden verantwortlich sein könnten.

Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PBMCs) und CD4+ T-Zellen von AD-Patienten, Psoriasis-Patienten und gesunden Kontrollen wurden mit α -Toxin respektive SEB zeit- und konzentrationsabhängig stimuliert. Die IL-22 Expression und Sekretion wurden auf mRNA-Ebene mittels quantitativer real time PCR und auf Proteinebene mittels Durchflusszytometrie und ELISA bestimmt. Um den Einfluss von α -Toxin und SEB auf die Produktion von Th1-, Th2- und Th17-Zytokinen zu untersuchen, haben wir vergleichend die Markerzytokine IFN- γ (Th1), IL-4 (Th2) und IL-17 (Th17) mittels ELISA untersucht. Da IL-22 ausschließlich auf Epithelzellen wirkt, haben wir Kokultorexperimente mit autologen T-Zellen und Keratinozyten nach Stimulation mit Staphylokokkenexotoxinen durchgeführt.

Wir konnten in der vorliegenden Studie zeigen, dass eine Stimulation mit α -Toxin oder SEB IL-22 in PBMCs und CD4+ T-Zellen sowohl auf mRNA-Ebene als auch auf Proteinebene induziert (Abb. 1).

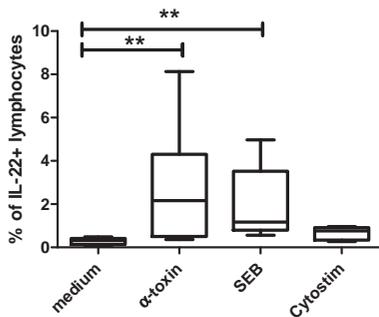


Abb. 1: Induktion von IL-22 in T-Zellen nach Stimulation mit SEB (100ng/ml) und α -Toxin (50ng/ml) auf mRNA-Ebene. mRNA von 1x10⁵ CD4+ T-Zellen wurde isoliert und mittels quantitativer real time PCR die IL-22 Expression bestimmt. Dargestellt sind mittlere IL-22 / GAPDH mRNA-Mengen + SEM aus n=6 unabhängigen Experimenten. **p<0,01, ***p<0,001.

In autologen Kokultorexperimenten führte eine Stimulation mit α -Toxin zu einer signifikant erhöhten IL-22 Produktion in Keratinozyten plus T-Zellen im Vergleich zu T-Zellen alleine (Abb. 2).

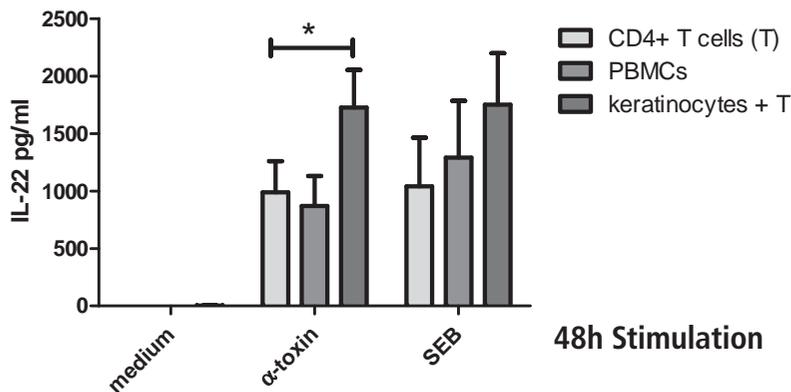


Abb. 2: Erhöhte IL-22 Sekretion nach Stimulation mit α -Toxin in autologen Kokulturen von T-Zellen und Keratinozyten. Autologe Keratinozyten (K), CD4+ T-Zellen (T) und PBMCs gesunder Spender wurde entweder einzeln oder in Kombination für 48h mit α -Toxin (n=8, 50ng/ml) oder SEB (n=5, 100ng/ml) stimuliert. Die Konzentration von IL-22 wurde mittels ELISA in den zellfreien Kulturüberständen quantifiziert. Dargestellt sind die Mittelwerte +SEM. *p<0,05.

Darüber hinaus sezernierten PBMCs und T-Zellen von AD-Patienten nach Stimulation mit α -Toxin signifikant mehr IL-22 im Vergleich zu Psoriasis-Patienten und gesunden Kontrollen (Abb. 3). α -Toxin induzierte zwar ebenfalls IFN- γ , IL-4 und IL-17 in PBMCs und T-Zellen von AD-Patienten, Psoriasis-Patienten und gesunden Kontrollen, es konnten jedoch bei diesen Zytokinen keine Unterschiede zwischen den drei Gruppen nachgewiesen werden.

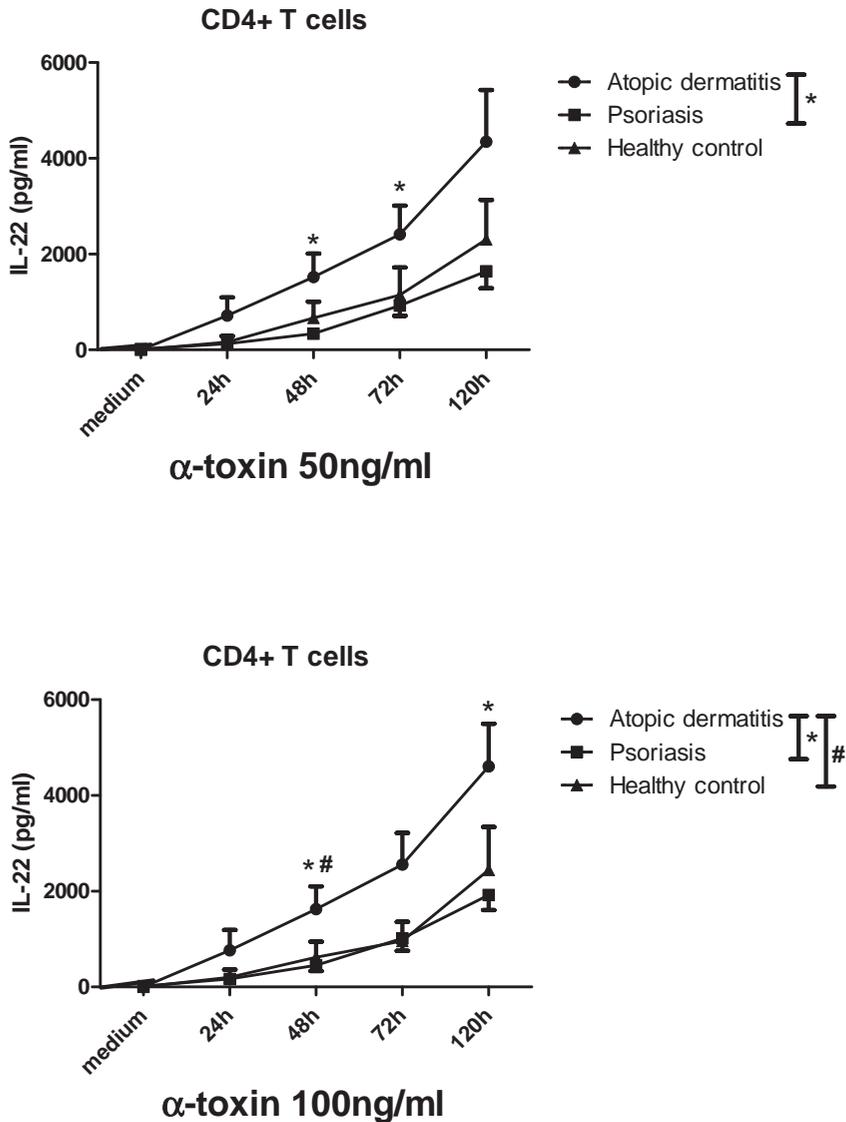


Abb. 3: T-Zellen von AD-Patienten sezernieren mehr IL-22 nach Stimulation mit α -Toxin im Vergleich zu Psoriasis-Patienten und gesunden Kontrollen. CD4+ T-Zellen von AD-Patienten, Psoriasis-Patienten und gesunden Kontrollen wurden mit α -Toxin zeit- und konzentrationsabhängig stimuliert. Die Konzentration von IL-22 wurde mittels ELISA in den zellfreien Kulturüberständen bestimmt. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM. *# $p < 0,05$.

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse zum ersten Mal (i) eine generelle Induktion von IL-22 in PBMCs und T-Zellen nach Stimulation mit Staphylokokkenexotoxinen, (ii) eine erhöhte IL-22 Sekretion in autologen Kokulturen von Keratinozyten plus T-Zellen im Vergleich zu T-Zellen alleine nach Stimulation mit • α -Toxin sowie (iii) eine signifikant erhöhte IL-22 Produktion in PBMCs und T-Zellen von AD-Patienten im Vergleich zu Psoriasis-Patienten und gesunden Kontrollen nach Stimulation mit • α -Toxin. Dies könnte die bei der AD - im Gegensatz zur Psoriasis - bestehende erhöhte Suszeptibilität gegenüber S. aureus-Infektionen erklären.

Laufende Studien fokussieren nun auf Inflammation-abhängige Regulationsmechanismen als 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: Niebuhr, Margarete (Dr. med.); Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: LOM, SFB 566, GRK 1441

Weitere Forschungsprojekte

Keratinozyten-T-Zellinteraktionen bei Ekzemkrankheiten

■ Projektleitung: Wittmann, Miriam (Prof. Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, SFB 566, Teilprojekt A6

Autoreaktive T-Lymphozyten bei atopischer Dermatitis

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Wittmann, Miriam (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Klinische Forschergruppe 250, Teilprojekt 6

Graduiertenkolleg Regulation der allergischen Entzündung in Lunge und Haut

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, GRK 1441/1

Autoimmunphänomene bei der atopischen Dermatitis

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, GRK 1441/1

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 Gu434/5-2, EU (COST action BM0806, Recent advances in Histamine receptor H4R research)

Entwicklung eines medizinischen UV-Bestrahlungsgerätes mit Minimierung des Karzinomrisikos durch umfeldfreie Bestrahlung und mit automatischer Konturierung sowie genau definierbaren Dosen der Bestrahlungsfelder

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Arbeitsgemeinschaft industrieller Forschungsvereinigungen (AIF), Projektträger des BMWi und Wirtschaft

Entwicklung eines neuen innovativen Medikaments zur Behandlung Th1-vermittelter chronisch entzündlicher Hauterkrankungen auf der Basis eines Tbet-spezifischen DNAzyms

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Arbeitsgemeinschaft industrieller Forschungsvereinigungen (AIF), Projektträger des BMWi und Wirtschaft

Schulungsprogramm zur besseren Versorgung von Erwachsenen mit atopischer Dermatitis (Neurodermitis) - Nationale prospektive randomisierte Multizenterstudie

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Heratizadeh, Annice (Dr. med.); Kooperationspartner: Gieler, Uwe (Prof. Dr. med.), Justus-Liebig-Universität Gießen; Förderung: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Präklinische Evaluation von selbst-differenzierenden und selbst-elimierenden dendritischen Zellen zum Einsatz in der immunologischen und zytotoxischen Therapie des malignen Melanoms

■ Projektleitung: Satzger, Imke (Dr. med.), Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Strieppecke, Renata (Prof. Dr. med.), Klinik für Hämatologie und Onkologie, MHH; 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: HiLF MHH und Wirtschaft

Einfluss von Staphylokokkenexotoxinen auf die Interleukin (IL)-22 Produktion von T-Zellen bei chronisch entzündlichen Hautkrankheiten

■ Projektleitung: Niebuhr, Margarete (Dr. med.); Förderung: HiLF MHH

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.); Förderung: Wirtschaft

Apoptosemechanismen eosinophiler Granulozyten

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Untersuchung anti-inflammatorischer Medikamente auf die Serumaktivität bei Autoimmunurtikaria

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Untersuchungen zur Pathogenese der chronischen Urtikaria

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

In-vitro Diagnostik von Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Impact of the TNF-alpha inhibitor Etanercept on TLR-2 and staphylococcal exotoxin induced immunological effects in monocytes/macrophages from patients with psoriasis

■ Projektleitung: Niebuhr, Margarete (Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Hauterkrankungen bei Patienten nach Organtransplantation

■ Projektleitung: Satzger, Imke (Dr. med.), Alter, Mareike (Dr. med.), Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

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

Originalpublikationen

- Alter M, Kapp A, Gutzmer R. Successful treatment of an angiosarcoma of the head - options for systemic therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;DOI: 10.1111/j.1610-0387.2010.07588.x; 10.1111/j.1610-0387.2010.07588.x
- Degen A, Alter M, Schenck F, Satzger I, Völker B, Kapp A, Gutzmer R. The hand-foot-syndrome associated with medical tumor therapy - classification and management. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8(9):652-661
- Degen A, Satzger I, Voelker B, Kapp A, Hauschild A, Gutzmer R. Does Basal Cell Carcinoma Belong to the Spectrum of Sorafenib-Induced Epithelial Skin Cancers. *Dermatology* 2010;DOI: 10.1159/000317081
- Durham SR, Emminger W, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK, Andersen JS, Riis B, Dahl R. Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(1):131-8.e1-7
- Gschwandtner M, Schäkel K, Werfel T, Gutzmer R. Histamine H(4) receptor activation on human slan-dendritic cells down-regulates their pro-inflammatory capacity. *Immunology* 2011;132(1):49-56
- Gutzmer R, Becker JC, Enk A, Garbe C, Hauschild A, Leverkus M, Reimer G, Treudler R, Tsianakas A, Ulrich C, Wollenberg A, Homey B. Management of cutaneous side effects of EGFR inhibitors: recommendations from a German expert panel for the primary treating physician. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9(3):195-202
- Hens G, Raap U, Vanoirbeek J, Meyts I, Callebaut I, Verbinnen B, Vanaudenaerde BM, Cadot P, Nemery B, Bullens DM, Ceuppens JL, Hellings PW. Selective Nasal Allergen Provocation Induces Substance P-mediated Bronchial Hyperresponsiveness. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010;DOI:10.1165/rcmb.2009-0425OC
- Heratizadeh A, Killig C, Worm M, Soost S, Simon D, Bauer A, Mahler V, Schuster C, Szliska C, Frambach Y, Eben R, Werfel T, Uter W, Schnuch A. Quantitative repeated open application testing with a rinse-off product in methylglutaronitrile-sensitive patients: results of the IVDK. *Contact Dermatitis* 2010;62(6):330-337
- Heratizadeh A, Mittermann I, Balaji H, Wichmann K, Niebuhr M, Valenta R, Werfel T. The role of T cell reactivity towards the autoantigen alpha-NAC in atopic dermatitis alpha-NAC-specific T cell clones generated from blood and skin. *Br J Dermatol* 2011;164(2):316-324
- Heratizadeh A, Völker B, Kupsch E, Wichmann K, Kapp A, Werfel T. Erfolgreiche symptomatische Therapie einer Epidermodysplasia verruciformis mit Imiquimod 5% Creme. *Hautarzt* 2010;61(12):1052-1055
- Kretschmer L, Starz H, Thoms KM, Satzger I, Völker B, Jung K, Mitteldorf C, Bader C, Siedlecki K, Kapp A, Bertsch HP, Gutzmer R. Age as a key factor influencing metastasizing patterns and disease-specific survival after sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma. *Int J Cancer* 2010;DOI: 10.1002/ijc.25747
- Lorenzen JM, Krämer R, Meier M, Werfel T, Wichmann K, Hoepfer MM, Riemekasten G, Becker MO, Haller H, Witte T. Osteopontin in the development of systemic sclerosis-relation to disease activity and organ manifestation. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(10):1989-1991
- Meier A, Satzger I, Völker B, Kapp A, Gutzmer R. Comparison of classification systems in melanoma sentinel lymph nodes-an analysis of 697 patients from a single center. *Cancer* 2010;116(13):3178-3188
- Meurer M, Eichenfield LF, Ho V, Potter PC, Werfel T, Hulstsch T. Addition of pimecrolimus cream 1% to a topical corticosteroid treatment regimen in paediatric patients with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind trial. *J Dermatolog Treat* 2010;21(3):157-166
- Muhr P, Renne J, Schaefer V, Werfel T, Wittmann M. Primary human keratinocytes efficiently induce IL-1-dependent IL-17 in CCR6+ T cells. *Exp Dermatol* 2010;19(12):1105-1107
- Niebuhr M, Baumert K, Werfel T. TLR-2-mediated cytokine and chemokine secretion in human keratinocytes. *Exp Dermatol* 2010;19(10):873-877
- Niebuhr M, Scharonow H, Gathmann M, Mamerow D, Werfel T. Staphylococcal exotoxins are strong inducers of IL-22: A potential role in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6):1176-83.e4
- Raap U, Ständer S. Pruritus und Haut: Neue Erkenntnisse zur Pruritusinduktion. *Allergo Journal* 2010;19(1):58-65
- Raap U, Wiczorek D, Gehring M, Pauls I, Ständer S, Kapp A, Wedi B. Increased levels of serum IL-31 in chronic spontaneous urticaria. *Exp Dermatol* 2010;19(5):464-466
- Reginald K, Westritschnig K, Werfel T, Heratizadeh A, Novak N, Focke-Tejkl M, Hirschi AM, Leung DY, Elisyutina O, Fedenko E, Valenta R. Immunoglobulin E antibody reactivity to bacterial antigens in atopic dermatitis patients. *Clin Exp Allergy* 2011;41(3):357-369
- Renne J, Schäfer V, Werfel T, Wittmann M. Interleukin-1 from epithelial cells fosters T cell-dependent skin inflammation. *Br J Dermatol* 2011;162(6):1198-1205
- Satzger I, Meier A, Hoy L, Volker B, Kapp A, Hauschild A, Gutzmer R. Sentinel Node Dissection Delays Recurrence and Prolongs Melanoma-Related Survival: An Analysis of 673 Patients from a Single Center with Long-Term Follow-Up. *Ann Surg Oncol* 2011;18(2):514-520

Simons FE, World Allergy Organization. World Allergy Organization survey on global availability of essentials for the assessment and management of anaphylaxis by allergy-immunology specialists in health care settings. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104(5):405-412

Uckert S, Kedia GT, Satzger I, Geismar U, Sohn M, Kuczyk MA, Hedlund P, Waldkirch ES. C-kit-positive multipolar cells in human penile erectile tissue: expression of connexin 43 and relation to trabecular smooth muscle cells. *Georgian Med News* 2010;(180)(180):13-19

Waldkirch ES, Uckert S, Sigl K, Satzger I, Geismar U, Langnäse K, Richter K, Sohn M, Kuczyk MA, Hedlund P. Expression of cyclic AMP-dependent protein kinase isoforms in human cavernous arteries: functional significance and relation to phosphodiesterase type 4. *J Sex Med* 2010;7(6):2104-2111

Wedi B, Zuberbier T. Update „Urtikaria“. *Hautarzt* 2010;61(9):735-736

Werfel T. Editorial. *Allergologie* 2010;33(5):195

Werfel T. Editorial. *Allergologie* 2010;33(1):1-2

Werfel T. Editorial. *Allergologie* 2010;33(2):53-54

Werfel T. Editorial. *Allergologie* 2010;33(3):95-96

Übersichtsarbeiten

Brehler R, Wedi B. In-vitro-Allergiediagnostik in der Dermatologie. *Hautarzt* 2010;61(11):935-937

Cook GP, Savic S, Wittmann M, McDermott MF. The NLRP3 inflammasome, a target for therapy in diverse disease states. *Eur J Immunol* 2010;40(3):631-634

Heratizadeh A, Wichmann K, Werfel T. Leitliniengerechte topische Therapie der Neurodermitis im Erwachsenenalter. *Allergologie* 2010;33(4):156-163

Mommert S, Gschwandtner M, Gutzmer R, Werfel T. The Role of the Histamine H4 Receptor in Atopic Dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11(1):21-28

Niebuhr M, Kapp A, Werfel T. Spezifische Immuntherapie (SIT) bei der atopischen Dermatitis. *Allergologie* 2010;33(4):172-179

Niebuhr M, Werfel T. Innate immunity, allergy and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10(5):463-468

Raap U, Kapp A. Neurotrophins in healthy and diseased skin. *G Ital Dermatol Venereol* 2010;145(2):205-211

Raap U, Kapp A, Wedi B, Ständer S. Pruritus bei Urtikaria. *Hautarzt* 2010;61(9):737-742

Reck M, Gutzmer R. Management of the cutaneous side effects of therapeutic epidermal growth factor receptor inhibition. *Onkologie* 2010;33(8-9):470-479

Wedi B. Definitions and mechanisms of drug hypersensitivity. >Expert Review of Clinical Pharmacology 2010;3(4):539-551

Wedi B, Kapp A. Zelluläre In-vitro-Allergiediagnostik. Eignung für den klinischen Alltag. *Hautarzt* 2010;61(11):954-960

Wedi B, Raap U, Wiczorek D, Kapp A. Infektfokus und chronische spontane Urtikaria. Eine aktuelle Übersicht. *Hautarzt* 2010;61(9):758-764

Wollenberg A, Bieber T, Dirschka T, Luger T, Meurer M, Proksch E, Schön MP, Schwarz T, Thaci D, Zuberbier T, Werfel T. Perioral dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;DOI: 10.1111/j.1610-0387.2010.07329.x

Buchbeiträge, Monografien

Gutzmer R. Diagnostik und therapeutisches Vorgehen bei malignem Melanom in Schwangerschaft und im Kindesalter. In: Szeimies Rolf-Markus, Arends Jann. [Hrsg.]: Tumoren der Haut : Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie; 167 Tabellen. Stuttgart u.a.: Thieme, 2010. S.415-422

Heratizadeh A, Werfel T. Hauterkrankungen (ohne Allergie). In: Biesalski HK, Bischoff SC, Puchstein C. [Hrsg.]: Ernährungsmedizin: Nach dem neuen Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer; 276 Tabellen. 4., voll überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart u.a.: Thieme, 2010. S.845-855

Raap U, Kapp A, Wedi B. Urticaria. In: Misery L, Ständer S. [Hrsg.]: Pruritus. London: Springer-Verlag London Limited, 2010. S.103-109

Wedi B. Therapy of urticaria. (Chapter 6). In: Zuberbier T, Grattan C, Maurer M. [Hrsg.]: Urticaria and angioedema. Berlin: Springer, 2010. S.129-139

Wedi B, Zuberbier T. Urtikaria (Kapitel 3.11). In: Ring Johannes. [Hrsg.]: Weißbuch Allergie in Deutschland. 3., überarb. u. erw. Aufl. München: Urban & Vogel, 2010. S.177-181

Abstracts

2010 wurden 20 Abstracts publiziert.

Promotionen

AlGazahl, Michel (Dr. med.): Prognostische Faktoren des Schildwächterlymphknotens für Patienten mit malignem Melanom.

Kasraie, Sadaf (PhD): Dysregulation of innate and adaptive immunity in patients with atopic dermatitis: Impact of IL-31/IL-31R and staphylococcal • oxin.

Kopfnagel, Verena (Dr. rer. nat.): Influence of keratinocytes on infiltrating T-cells in inflammatory skin diseases.

Nieten, Christine (Dr. med.): Die wichtige Rolle der eosinophilen Granulozyten bei der atopischen Dermatitis - neuroimmunologische Interaktion.

Rolfes, Sebastian (Dr. med.): Korrelation von Metastasierungswegen und Prognose mit der Expression von Chemokin- und RANK-Rezeptoren beim malignen Melanom.

Zeitvogel, Jana (Dr. rer. nat.): Interaction of keratinocytes with infiltrating lymphocytes in allergic eczematous diseases: The impact of IL-27.

Zwingmann, Katja (Dr. med.): Expression und Funktion des Histamin H4 Rezeptors auf humanen T-Zellen.

Stipendien

Satzger, Imke (Dr. med.): Habilitationsstipendium der Hiege-Stiftung.

Wissenschaftspreise

Kasraie, Sadaf (PhD): Posterpreis der European Academy of Allergy and Clinical Immunology, London.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutsche Krebshilfe; Vorstandsmitglied der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO).

Kapp, Alexander (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit; Herausgeber der Zeitschrift Hautarzt; Mitglied des Editorial Boards von Allergologie und Int Arch Allergy Immunol.

Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit; Mitglied der Task Force European Exam on Allergology and Clinical Immunology der European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI); Board Member der Section Dermatology der EAACI; Mitglied des Beirates der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI).

Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit; 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); Mitglied des wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie; Leitlinienbeauftragte der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI); Leiterin Subkommission Allergologie der Kommission Qualitätssicherung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG).

Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); Hauptschriftleiter der Zeitschrift Allergologie; Section Editor Dermatology in Curr Opin Allergy Clin Immunol, Mitglied der Editorial Boards von Hautarzt, JDDG, Allergo J, Allergy, Int Arch Allergy Clin Immunol.; Chairman der IG Food Allergy der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI), Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI).

Abteilung Immundermatologie und experimentelle Allergologie

■ Leiter: Prof. Dr. Thomas Werfel

Tel.: 0511 / 532-5092 • E-Mail: werfel.thomas@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/dermatologie.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) und zur Psoriasis derzeit im Mittelpunkt der meisten Untersuchungen. Die Forschungsabteilung wurde 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, der Klinischen Forschergruppe 250 „Autoimmunität“, im Sonderforschungsbereich 566 und im 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: Autoimmunität bei atopischer Dermatitis

Der Krankheitsverlauf der atopischen Dermatitis (AD) ist chronisch-schubhaft. Obwohl zahlreiche Triggerfaktoren dieser Erkrankung bereits identifiziert werden konnten, ist diese chronisch-entzündliche Hauterkrankung bislang nicht heilbar.

Ungefähr 80% der erwachsenen Patienten mit AD haben Sensibilisierungen gegenüber saisonalen sowie perennialen Aeroallergenen und/oder Lebensmittelallergenen, die mit allergenspezifischen IgE, positiven Prick-Test- und positiven Atopie-Patch-Testreaktionen assoziiert sind. In entsprechend sensibilisierten Patienten mit AD können diese Allergene über respiratorische, orale sowie kutane Exposition sowohl allergische Reaktionen vom Soforttyp hervorrufen als auch zu einer Spättypreaktion mit Hautverschlechterung führen.

Eine Untergruppe an Patienten mit AD zeigt eine IgE-Reaktivität gegen humane Antigene, die zudem auch mit der Krankheitsschwere assoziiert ist. Die Expression dieser Autoallergene wurde in verschiedenen Zelltypen beobachtet.

Zum einen konnten bei Patienten mit AD spezifische IgE-Antikörper auf humane Antigene (Hom s 1- s 5) nachgewiesen werden. Hinsichtlich der Entwicklung einer Sensibilisierung gegen diese Antigene wird postuliert, dass es durch einen beispielsweise mechanischen Reiz wie durch Kratzen zur Freisetzung von epithelialen Antigenen/ Autoallergenen und in der Folge zur Sensibilisierung kommt

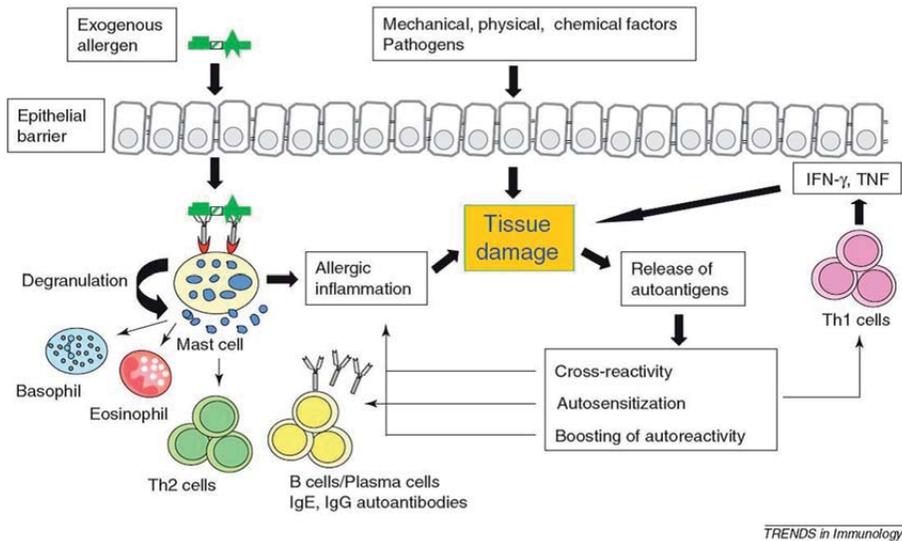


Abb. 1: Mechanismen zur Entwicklung einer Autoimmunität bei AD (aus: Valenta R, Mittermann I, Werfel T et al. Linking allergy to autoimmune disease. Trends Immunol 2009;30:109-16

Zum anderen gibt es Hinweise für eine „Autoallergie“ infolge eines molekularen Mimikry. Zugrunde liegt hier eine Sensibilisierung gegen ein Umgebungsallergen, welche basierend auf einer Kreuzreaktivität auch zu einer Sensibilisierung gegen ein korrespondierendes humanes Protein führt.

In Zellkulturüberständen gelang uns der Nachweis der zwei humanen „Autoallergene“ Hom s 2 (• α NAC) und Thioredoxin (Trx) nach Stimulation von humanen Keratinozyten, was ein möglicher Hinweis dafür ist, dass diese Proteine in der Epidermis entzündeter Haut T-Zellen zugänglich sind. T-Zellen sind bei der AD nicht nur an der IgE-Regulation in lymphatischen Organen beteiligt, sondern dominieren auch das Zellinfiltrat in läsionaler Haut und spielen daher für den Krankheitsverlauf der AD eine kritische Rolle.

Hauptziel in diesem Forschungsprojekt ist die Klärung der Frage, welche Rolle autoreaktive T-Zellen bei verschiedenen Varianten der AD haben. Hierfür untersuchen wir in zwei Teilprojekten die Relevanz i.) des Atopie-assoziierten Antigens (A-Ag) Hom s 2 (• α NAC) ohne bekannte Kreuzreaktivität zu Umweltallergenen (Kooperation mit Prof. R. Valenta, Wien) und ii.) einer Kreuzreaktivität zwischen dem Antigen Thioredoxin aus hautkolonisierendem Malassezia sympodialis (Mala s 13) und dem korrespondierenden humanen Antigen Thioredoxin (hTrx). (Kooperation mit Prof. R. Cramer, Davos, und Prof. A. Scheynius, Stockholm).

i.) Die alpha-Kette des „nascent polypeptide-associated complex“ (• α NAC, Hom s 2) war als ein humanes Antigen mit IgE-Autoreaktivität bereits identifiziert worden. Es handelt sich hierbei um die Komponente eines intrazellulär lokalisierten heterodimeren Komplexes mit der Funktion eines Transkriptions-Kofaktors. • α NAC ist als Induktor von IFN- γ beschrieben, das in der chronischen Phase der AD in der Haut überexprimiert ist. Zur Untersuchung der Rolle autoreaktiver spezifischer T-Lymphozyten wurde mittels Lymphozytenproliferationsassays die spezifische Proliferation auf • α NAC bei 30 AD Patienten und 12 gesunden Kontrollpersonen anhand der Durchflusszytometrie analysiert. Die spezifische Proliferation von T-Zellen aus peripherem Blut und läsionaler Haut wurde außerdem mittels „Limiting-dilution“ Kulturen erfasst. T-Zellklone wurden aus Blut und läsionaler Haut von AD-Patienten und Psoriasis-Patienten generiert und hinsichtlich ihrer Antigenspezifität, ihres Phänotyps und Zytokinmusters charakterisiert.

Für CLA+ und CCR4+ T-Lymphozyten ist für die ein so genanntes „skin-homing“ mit vornehmlicher Infiltration in die Haut bei AD-Patienten beschrieben. In unseren Untersuchungen induzierte • •NAC eine signifikant höhere Proliferation von CCR4+ (im Vergleich zu CCR4-) und von CLA+ (im Vergleich zu CLA-) T-Lymphozyten aus peripherem Blut.

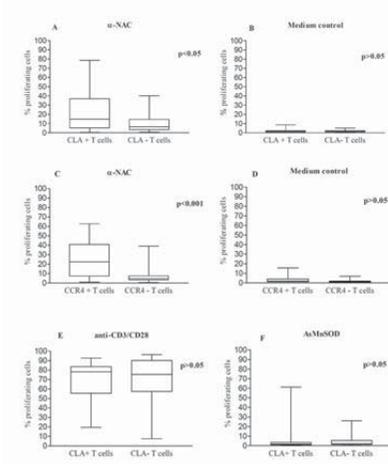


Abb. 2: Messung der Proliferation von PBMC bei AD-Patienten (n=30) mittels CFSE. Nach Stimulation mit • •NAC ließ sich eine signifikant erhöhte Proliferation der CLA+ und CCR4+ T Lymphozyten im Vergleich zum CLA- bzw. CCR4- Kompartiment beobachten (a,c). Dieser Effekt ließ sich weder in den Mediumkontrollen (b,d) noch nach Stimulation mit anti-CD3/CD28 (Positivkontrolle) oder mit der Aspergillus Mangansuperoxiddismutase, für welche ebenfalls eine spezifische T-Zell-Antwort bei einer Untergruppe an AD-Patienten beschrieben ist, nachweisen. (aus: Heratizadeh A et al. The role of T cell reactivity towards the autoantigen • •NAC in atopic dermatitis. Br J Dermatol 2011;164:316-324)

In den Limiting-dilution Kulturen führte • •NAC zu einer erhöhten Proliferation sowohl der Blut- als auch der Hautlymphozyten im Vergleich zu den Kontrollkulturen. Darüber hinaus konnten insgesamt mehr als 100 • •NAC-spezifische T-Zellklone aus Blut (60,7% CD8+ und 39,3% CD4+) und läSIONALER HAUT (10% CD8+ und 90% CD4+) von AD-Patienten generiert werden. Diese • •NAC-spezifischen T-Zellklone produzierten nicht nur TH2-, sondern auch TH1-Zytokine. Aus dem Blut einer gesunden Kontrollperson sowie aus dem Blut von Psoriasis-Patienten ließen sich dagegen keine und aus läSIONALER HAUT von Psoriasis-Patienten nur ein spezifischer T-Zellklon generieren.

Zusammenfassend konnte anhand unserer Untersuchungen bestätigt werden, dass • •NAC als ein humanes Autoallergen bei AD von Relevanz ist. Insbesondere aber konnten wir erstmals eine T-Zell-vermittelte Immunantwort gegenüber • •NAC mit spezifischer Proliferation von vornehmlich „skin-homing“ T-Zellen nachweisen. Die aus läSIONALER HAUT generierten • •NAC-spezifischen T-Zellklone produzierten vornehmlich IFN-γ. Diese Beobachtung könnte außerdem den TH1-Phänotyp bei chronischer AD erklären.

Im weiteren Projektverlauf sollen die Mechanismen der Antigenpräsentation (auch Kreuzpräsentation) mittels Herstellung von MHC Tetrameren verbunden mit der Charakterisierung immundominanter Regionen von Autoantigenen untersucht werden. Hierzu gehört auch die genauere Phänotypisierung und Funktionsbestimmung der Zellen (Chemokin- und Zytokinmuster, Zytotoxizität gegenüber Autoantigen beladenen Zellen).

ii.) Der Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung gegen Antigene von hautkolonisierenden Malassezia Spezies wurde als spezifisch für Patienten mit einer AD beschrieben. Die als Redox-Proteine fungierenden Thioredoxine aus Malassezia Spezies gehören zu einer Klasse von Pan-Allergenen. Auf der Basis eines molekularen Mimikry konnte bereits für Thioredoxin aus Malassezia symyodialis (Mala s 13) eine Kreuzreaktivität mit dem humanen korrespondierenden Antigen hTrx nachgewiesen werden. Im Fokus dieses Teilprojekts steht die Untersuchung der Relevanz einer Kreuzreaktivität zwischen Mala s 13 und hTrx auf Ebene der T-Zellen bei Patienten mit einer AD.

Aus peripherem Blut und aus positiven Epikutant-Test-Reaktionen auf Malassezia-Antigene bei AD-Patienten mit IgE-Sensibilisierung gegen Mala s 13 und hTrx wurden T-Zellen isoliert. In Gegenwart von rMala s 13 wurden dann T-Zelllinien und weiterführend T-Zellklone generiert. Es folgte die Charakterisierung der Mala s 13-spezifischen T-Zellklone hinsichtlich ihrer Antigen-spezifität, ihres Phänotyps und ihres Zytokinmusters. Des Weiteren wurden humane Keratinozyten

wurden mit IFN- γ , TNF- α und IL-4 stimuliert und die Freisetzung von hTrx in den Kulturüberständen mittels ELISA erfasst. Es zeigte sich, dass die Mala s 13-spezifischen T-Zelllinien und T-Zellklone aus Blut und Haut von (Mala s 13 und hTrx-sensibilisierten) AD-Patienten vollständig kreuzreaktiv mit hTrx waren. Dieses Phänomen scheint spezifisch für die AD zu sein, da sich Mala s 13-, hTrx-spezifische T-Zellklone weder aus dem Blut nicht-sensibilisierter AD-Patienten noch aus dem Blut von Psoriasis-Patienten und gesunder Kontrollen generieren ließen.

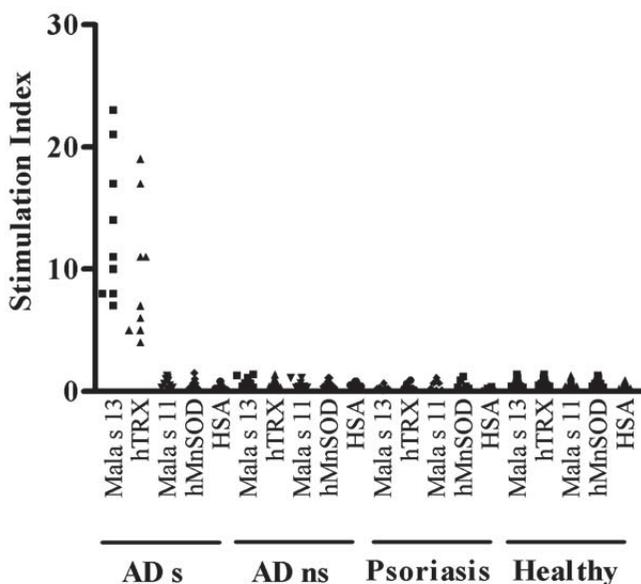


Abb. 3: T-Zelllinien von AD-Patienten, welche in Anwesenheit von Mala s 13 generiert wurden, proliferieren in Gegenwart von Mala s 13 und hTrx. In Gegenwart von Mala s 13 aus peripherem Blut von IgE-sensibilisierten AD-Patienten („AD s“), nicht-sensibilisierten AD-Patienten („AD ns“), Psoriasis-Patienten und gesunden Kontrollen generierte T-Zelllinien wurden mit rMala s 13, rhTrx, außerdem mit zwei weiteren Autoantigenen aus Malassezia Spezies rMala s 11 und hMnSOD sowie mit HSA für 5 Tage stimuliert. Die Proliferation wurde mittels Inkorporation von ^3H Thymidin gemessen und anhand des Stimulationsindex (SI) dargestellt. Der cpm Wert für die Mediumkontrolle betrug in diesem Experiment 672.5 ± 96.5 (mean \pm SEM) hinweisend für eine effiziente Thymidininkorporation (aus: Balaji and Heratizadeh et al. T cell mediated cross-reactivity between human and Malassezia sympodialis thioredoxin in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunology*, in revision)

Die Mehrheit der kreuzreagierenden T-Zellklone war CD4+ und exprimierte den „skin-homing“ Marker CLA, was die Annahme unterstützt, dass die lokale Entzündungsantwort in der Epidermis bei AD spezifisch potenziert werden könnte. In den Kulturen humaner Keratinozyten ließ sich infolge Stimulation mit IFN- γ und TNF- α die Freisetzung von hTrx nachweisen. Diese Beobachtung könnte hinweisend dafür sein, dass in chronisch-entzündlichen AD-Läsionen hTrx aus Keratinozyten freigesetzt wird und in der Folge kreuzreagierende Mala s 13-spezifische T-Zellen aktivieren könnte.

Zusammenfassend konnten wir in Malassezia-IgE-sensibilisierten AD-Patienten auf Ebene der T-Zellen eine Kreuzreaktivität zwischen Mala s 13 aus dem hautkolonisierenden Hefepilz Malassezia sympodialis und dem korrespondierenden humanen Antigen hTrx detektieren. hTrx autoreaktive „skin-homing“ T-Zellen könnten für den kutanen Entzündungsprozess bei Malassezia-sensibilisierten AD-Patienten relevant sein. Basierend auf den o.a. Beobachtungen möchten wir weiterführend die Präsenz der humanen Autoantigene, die mit Proteinen der Malassezia sympodialis Spezies kreuzreagieren, bei AD näher charakterisieren. Es soll untersucht werden,

ob die Frequenzen Malassezia-Antigen-spezifischer T-Zellen in läsionaler Haut bei chronischer, therapieresistenter AD höher als bei Referenzgruppen sind. Zudem soll auch geklärt werden, ob eine therapeutische Intervention mit Antimykotika bei diesen Patienten zu einer Verringerung von autoreaktiven T-Zellfrequenzen in Haut und Blut führen kann.

■ Projektleitung: Heratizadeh, Annice (Dr. med.); Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Valenta, Rudolf (Prof. Dr. med.), Wien, Österreich; Cramer, R (Prof. Dr. med.), Davos, Schweiz; Scheynius, A (Prof. Dr. med.), Stockholm, Schweden; Förderung: Hannover: DFG KliFo 250, GRK 1441; Wien: Grant F1815 Austrian Science Fund; Davos: Swiss Federal Science Foundation Grant 316030_128813 / 1, European Community's Seventh Framework Program [FP7-2007-2013] under grant agreement n° HEALTH-F2-2010-260338 "ALLFUN"; Stockholm: Swedish Research Council Medicine

Weitere Forschungsprojekte

Keratinozyten-T-Zellinteraktionen bei Ekzemkrankheiten

■ Projektleitung: Wittmann, Miriam (Prof. Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, SFB 566, Teilprojekt A6

Graduiertenkolleg Regulation der allergischen Entzündung in Lunge und Haut

■ Projektleitung: Sprecher: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, GRK 1441/1

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 Gu434/5-2, EU (COST action BM0806, Recent advances in Histamine receptor H4R research)

Entwicklung eines medizinischen UV-Bestrahlungsgerätes mit Minimierung des Karzinomrisikos durch umfeldfreie Bestrahlung und mit automatischer Konturierung sowie genau definierbaren Dosen der Bestrahlungsfelder

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Arbeitsgemeinschaft industrieller Forschungsvereinigungen (AIF), Projektträger des BMWi und Wirtschaft

Entwicklung eines neuen innovativen Medikaments zur Behandlung Th1-vermittelter chronisch entzündlicher Hauterkrankungen auf der Basis eines Tbet-spezifischen DNAzyms

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Arbeitsgemeinschaft industrieller Forschungsvereinigungen (AIF), Projektträger des BMWi und Wirtschaft

Schulungsprogramm zur besseren Versorgung von Erwachsenen mit atopischer Dermatitis (Neurodermitis) - Nationale prospektive randomisierte Multizenterstudie

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Heratizadeh, Annice (Dr. med.); Förderung: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Einfluss von Staphylokokkenexotoxinen auf die Interleukin (IL)-22 Produktion von T-Zellen bei chronisch entzündlichen Hautkrankheiten

■ Projektleitung: Margarete Niebuhr (Dr. med.); Förderung: HiLF MHH

Untersuchung zur Rolle von erhitzten birkenpollenassoziierten Nahrungsmitteln bei der atopischen Dermatitis

■ Projektleitung: Wichmann, Katja (Dr. med.); Förderung: HiLF MHH

Abstracts

2010 wurden 12 Abstracts publiziert.

Promotionen

AlGazahl, Michel (Dr. med.): Prognostische Faktoren des Schildwächterlymphknotens für Patienten mit malignem Melanom.

Kasraie, Sadaf (PhD): Dysregulation of innate and adaptive immunity in patients with atopic dermatitis: Impact of IL-31/IL-31R and staphylococcal • toxin.

Kopfnagel, Verena (Dr. rer. nat.): Influence of keratinocytes on infiltrating T-cells in inflammatory skin diseases.

Nieten, Christine (Dr. med.): Die wichtige Rolle der eosinophilen Granulozyten bei der atopischen Dermatitis - neuroimmunologische Interaktion.

Rolfes, Sebastian (Dr. med.): Korrelation von Metastasierungswegen und Prognose mit der Expression von Chemokin- und RANK-Rezeptoren beim malignen Melanom.

Zeitvogel, Jana (Dr. rer. nat.): Interaction of keratinocytes with infiltrating lymphocytes in allergic eczematous diseases: The impact of IL-27.

Zwingmann, Katja (Dr. med.): Expression und Funktion des Histamin H4 Rezeptors auf humanen T-Zellen.

Stipendien

Satzger, Imke (Dr. med.): Habilitationsstipendium der Hiege-Stiftung.

Wissenschaftspreise

Kasraie, Sadaf (PhD): Posterpreis der European Academy of Allergy and Clinical Immunology, London.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutsche Krebshilfe; Vorstandsmitglied der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO).

Kapp, Alexander (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit; Herausgeber der Zeitschrift Hautarzt; Mitglied des Editorial Boards von Allergologie und Int Arch Allergy Immunol.

Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit; Mitglied der Task Force European Exam on Allergology and Clinical Immunology der European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI); Board Member der Section Dermatology der EAACI; Mitglied des Beirates der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI).

Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit; 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); Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie; Leitlinienbeauftragte der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI); Leiterin Subkommission Allergologie der Kommission Qualitätssicherung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG).

Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); Hauptschriftleiter der Zeitschrift Allergologie; Section Editor Dermatology in Curr Opin Allergy Clin Immunol, Mitglied der Editorial Boards von Hautarzt, JDDG, Allergo J, Allergy, Int Arch Allergy Clin Immunol.; Chairman der IG Food Allergy der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI), Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI).

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

■ Direktor: Prof. Dr. Peter Hillemanns

Tel.: 0511 / 532-6143 • E-Mail: hillemanns.peter@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/frauenheilkunde.html

Forschungsprofil

Als Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Frauenklinik forschen wir vor allem über klinisch relevante Fragen in der Geburtshilfe und Pränatalmedizin sowie in der gynäkologischen Onkologie. Unser Ziel ist die ständige Verbesserung der antepartalen und geburtshilflichen Versorgung sowie der Diagnostik, Prävention und Therapie gynäkologischer Erkrankungen.

In der Pränataldiagnostik und Geburtshilfe führen wir neben der Fehlbildungsdiagnostik im Ersttrimester Untersuchungen zur Pathophysiologie der erhöhten Nackentransparenz sowie zur Serumbiochemie als Screeningmethode für Präeklampsie und weitere Schwangerschaftskomplikationen durch. Es bestehen Kooperationen mit Arbeitsgruppen in England, Polen und Schweden sowie mit der Universitätsfrauenklinik der Technischen Universität in München. In der Geburtshilfe und Perinatalmedizin liegt der klinische Schwerpunkt in der frühzeitigen Erfassung von maternalen und fetalen kardiovaskulären Reaktionen sowie der fetalen Oxygenation während Schwangerschaft und Geburt; 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. Seit kurzem ist der Europäische Masterstudiengang für Hebammenwissenschaft am Standort MHH etabliert. Die AG Hebammenwissenschaft ist in zahlreichen nationalen und internationalen Gremien und Forschungsverbänden vertreten.

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“, „Molekulare Perinatalogie“ 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 untersuchen wir insbesondere die Rolle von Adenosin bei der Regulation der plazentaren Entwicklung sowie plazentarer Funktionen. In der Grundlagenforschung der gynäkologischen Onkologie liegt unser Schwerpunkt auf den molekularen Ursachen des Mammakarzinoms (Brustkrebs), des Ovarialkarzinoms (Eierstockkrebs), des Endometriumkarzinoms (Krebs der Gebärmutter Schleimhaut) 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

Die Rolle von Adenosin in der plazentaren Entwicklung und im plazentaren Nährstofftransport

Die Präeklampsie ist eine schwangerschaftsspezifische Erkrankung, welche in 3-7% aller Schwangerschaften auftritt und einen Hauptgrund für mütterliche und fetale Morbidität und Mortalität darstellt. Das Syndrom wird klinisch durch einen neu aufgetretenen Hypertonus und eine Proteinurie ab der zweiten Schwangerschaftshälfte charakterisiert. Die einzig etablierte Therapie besteht derzeit in der Beendigung der Schwangerschaft, was häufig in iatrogener Frühgeburtlichkeit resultiert. Die Gründe für die Entstehung des Schwangerschaftssyndroms Präeklampsie sind multifaktoriell und zum Teil noch nicht verstanden. Derzeitige Hypothesen gehen von einer Zwei-Stadien-Erkrankung aus. Das erste Stadium ist durch eine reduzierte plazentare Perfusion gekennzeichnet, welche sekundär durch eine gestörte Implantation und insuffizientes Remodelling der Spiralarterien, die den intervillösen Raum versorgen, auftritt. Im zweiten Stadium kommt es zur mütterlichen Antwort auf diese Veränderungen, welche durch die mütterliche Konstitution und Heredität beeinflusst wird und durch ausgeprägte Inflammation und endotheliale Dysfunktion gekennzeichnet ist. Die Verbindung zwischen diesen beiden Stadien ist ein Gebiet intensiver Forschungsbemühungen. Erhöhte Konzentrationen inflammatorischer Zytokine, Autoantikörper und des löslichen VEGF Rezeptors, sFlt-1, in der Zirkulation von Frauen mit Präeklampsie tragen zu diesem Syndrom bei. Plazentare Hypoxie, verursacht durch die gestörte plazentare Entwicklung, spielt in der Pathophysiologie der Präeklampsie ebenfalls eine bedeutende Rolle.

Adenosin ist ein Signalmolekül und Metabolit der Adeninucleotide, welches zahlreiche physiologische Funktionen beeinflusst. Adenosin akkumuliert während hypoxischer und inflammatorischer Vorgänge, bewirkt einen Gewebeschutz und vermittelt Reparaturprozesse durch verschiedene rezeptorbasierte Mechanismen. Die Adenosinrezeptorfamilie besteht aus vier Genprodukten, A1, A2A, A2B und A3. Obwohl die Wirkung von Adenosin als extrazelluläres Signalmolekül v.a. in Geweben wie Herz, Gehirn und Niere, gut beschrieben ist, gibt es nur wenige Studien, welche die Rolle von Adenosin in der Schwangerschaft und der Plazenta untersucht haben. Bisher ist bekannt, dass die Adenosinkonzentrationen während der Schwangerschaft höher sind als bei Nicht-Schwangeren und die höchsten Werte bei Frauen mit schwerer Präeklampsie vorkommen.

Erste eigene Untersuchungen konnten die vier Adenosinrezeptoren in der Plazenta nachweisen und zeigten eine höhere Expression in Plazenten aus präeklampsischen Schwangerschaften und nach Hypoxieexposition. Außerdem konnte eine Reduktion der plazentaren Aminosäuretransportaktivität des System A Transporters nach Blockade des Adenosinrezeptors A2A gefunden werden, welches eine Rolle für Adenosin im plazentaren Aminosäuretransport vermuten lässt.

Der Einfluss von Sauerstoff auf die fetoplazentare Entwicklung und die Rolle von Hypoxie bei der Verursachung oder Verschlimmerung pathologischer Schwangerschaftszustände ist ein Hauptfokus im Bereich der Perinatalforschung. Bis heute ist das Wissen zur Rolle des durch Hypoxie induzierbaren Signalmoleküls Adenosin in der plazentaren Entwicklung und im plazentaren Aminosäuretransport gering. Das an der Frauenklinik etablierte Projekt wird das

Wissen zur Regulation der Trophoblasteninvasion [Abbildung1], von Trophoblasten-Endothelzellinteraktionen und zum placentaren Nährstofftransport erweitern und damit zum besseren Verständnis der der Präeklampsie zugrunde liegenden Mechanismen beitragen.

■ Projektleitung: von Versen-Höyneck, Frauke (PD Dr. med., M.Sc.); Kooperationspartner: Robert W. Powers (Prof.) University of Pittsburgh, Magee-Womens Research Institute, U.S.A.; Förderung: DFG, Europäische Union, HiLF MHH

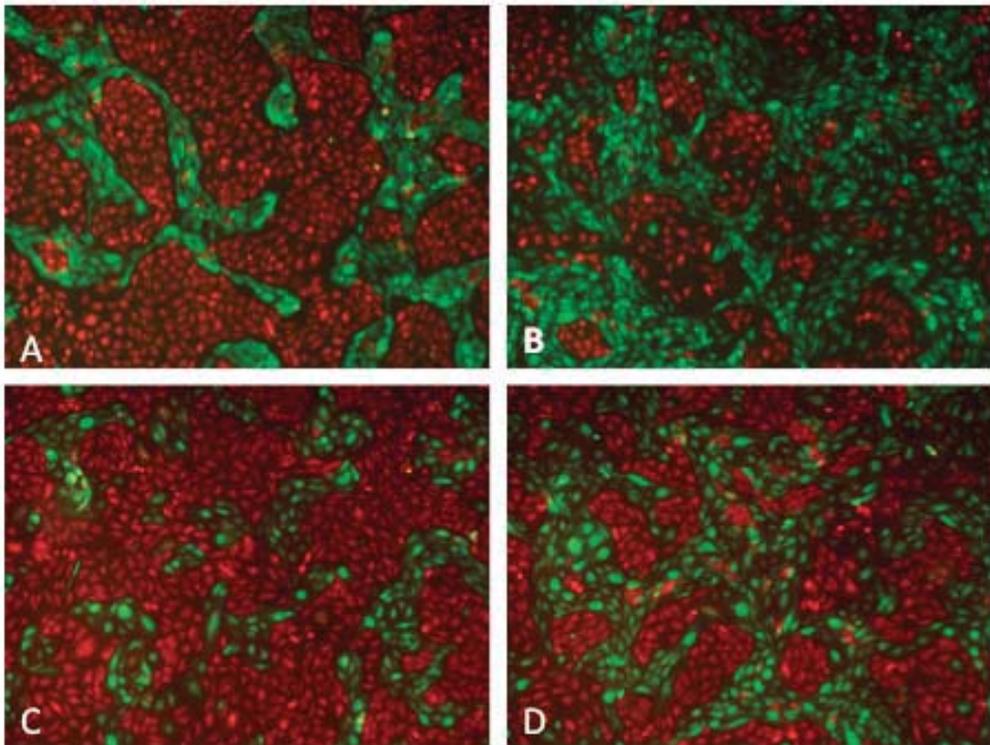


Abb. 1: Invasion von HTR-8 SV/neo Trophoblastzellen (rot) in einen Monolayer aus Endothelzellen (grün). Verminderte Invasion nach Behandlung mit Adenosinrezeptorblockern (B,D) im Vergleich zu Kontrollen (A,C).

Weitere Forschungsprojekte

Genetische Risikofaktoren für ein Ovarialkarzinom

■ Projektleitung: Bogdanova, Natalia (Dr. rer. nat.), Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Dürst, Matthias (Prof. Dr. rer. nat.), Universitätsfrauenklinik Jena; Ovarian Cancer Association Consortium; Förderung: Europäische Union

Molekulare Ursachen 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, Rudolf Bartling Stiftung

Molekulare Diagnostik des Zervixkarzinoms

■ Projektleitung: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.), Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Petry, Ulrich (Prof. Dr. med.), Frauenklinik Wolfsburg; Förderung: Bruno- und Helene Jöster Stiftung, Industriemittel

Therapieinduzierte Signalwege in humanen Brusttumorzellen

■ Projektleitung: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.), Park-Simon, Tjoun-Won (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Bremer, Michael (PD Dr. med.), Klinik für Strahlentherapie, MHH; Förderung: Claudia von Schilling Foundation

Früherkennung des Zervixkarzinoms durch Selbstabnahme auf Humane Papillomvirus-DNA

■ Projektleitung: Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Die Rolle von Vitamin D in plazentaren Entwicklungsvorgängen

■ Projektleitung: von Versen-Höyneck, Frauke (PD Dr. med., M. Sc.); Kooperationspartner: Hubel, Carl (Prof.), University of Pittsburgh, Magee-Womens Research Institute, U.S.A.

Differenzierung von CD34+ hämatopoetischen Stammzellen aus Nabelschnurblut zu Motoneuronen und Evaluation des therapeutischen Potenzials im ALS-Tiermodell

■ Projektleitung: Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Petri, Susanne (Prof. Dr. med.), Neurologie, MHH; Förderung: Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.

Untersuchungen zum Alterungsprozess normaler humaner Brustepithelzellen im Hinblick auf eine mögliche Brustkrebsentwicklung

■ Projektleitung: Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Niedersächsische Krebshilfe e.V.

Neuroscience on Barriers in Development (NEUROBID)

■ Projektleitung: Dammann, Olaf (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.); Kooperationspartner: Biometrie, MHH; 13 europäische universitäre und industrielle Partner; Förderung: Europäische Union

Neuregulin als Neuroprotektans bei Frühgeborenen

■ Projektleitung: Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Dammann, Christiane (Prof. Dr. med.), Kinderklinik, MHH; Stangel, Martin (Prof. Dr. med.), Neurologie, MHH

Planung, Durchführung und wissenschaftliche Evaluation einer Aufklärungskampagne zum Shaken Baby Syndrome

■ Projektleitung: Brinkhaus, Maria-Jantje (Dipl.-Dok.), gemeinsam mit D.B. Bartels, A. Debertin, C.E. Dammann, S. Kramer, N. Wilke; Kooperationspartner: Walter, U. (Prof. Dr.), Epidemiologie, MHH; Förderung: Industriemittel

Molekulare Faktoren in der Verursachung von Erkrankungen bei Neugeborenen (ELGAN-Studie)

■ Projektleitung: Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Leviton, Alan (Prof. Dr.), Boston, U.S.A.; Förderung: National Institute for Neurological Disorders and Stroke, U.S.A.

Europäischer Masterstudiengang für Hebammenwissenschaft

■ Projektleitung: Gross, Mechthild M. (PD Dr. phil.); Kooperationspartner: Partneruniversitäten in Glasgow, Maastricht, Ljubljana, Lausanne; Förderung: Europäische Union

Vergleich von geplanten klinischen und außerklinischen Geburten in Niedersachsen

■ Projektleitung: Köhler, Lea-Marie (cand. med.), Gross, Mechthild M. (PD Dr. phil.); Kooperationspartner: Gesellschaft zur Qualitätssicherung in der außerklinischen Geburtshilfe (QUAG e.V.)

Vergleich des Applikationsverhaltens der geburtshilflichen Periduralanalgesie in niedersächsischen Kliniken

■ Projektleitung: Nowotzek-Arif, Agnes (cand. med.), Gross, Mechthild M. (PD Dr. phil.); Förderung: DFG

Sektorübergreifende Arbeitsgruppe zur Neukonzeption des Mutterpasses

■ Projektleitung: Gross, Mechthild M. (PD Dr. phil.), Vetter, Klaus (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Wiemer, Anke (Hebamme, Geschäftsführerin QUAG e.V.), Peter, Corinna (PD Dr. med.), Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), Wenzlaff, Paul (Dipl.-Math.), Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen der Ärztekammer Niedersachsen, Misselwitz, Björn (Dr. med.), Geschäftsstelle Qualitätssicherung Hessen), DHV, BfHD, BQS Düsseldorf, Förderung: MHH

Die Historie des Mutterpasses in Deutschland und dessen Bedeutung für die heutige Schwangerenversorgung

■ Projektleitung: Schling, Sarah (cand. med.), Gross, Mechthild M. (PD Dr. phil.); Kooperationspartner: Sektorübergreifende Arbeitsgruppe zur Neukonzeption des Mutterpasses; Förderung: MHH

Models of midwifery care in Germany

■ Projektleitung: Michelsen, Claire (BA), Gross, Mechthild M. (PD Dr. phil.); Kooperationspartner: Hebammenlandesverband Niedersachsen e.V.; Förderung: Fulbright Foundation

Interventionskaskaden während des Gebärens

■ Projektleitung: Petersen, Antje (cand. med.), Gross, Mechthild M. (PD Dr. phil.); Kooperationspartner: Pötter, Ulrich (PD Dr. phil.), Deutsches Jugendinstitut München; Förderung: DFG

Originalpublikationen

Ayerle GM, Groß MM. Psychometrische Erfassung der Konstrukte subjektives Wohlbefinden und Coping in der Schwangerschaft. *Z Med Psychol* 2010;19(1):12-20

Blaut MA, Bogdanova NV, Bremer M, Karstens JH, Hillemanns P, Dörk T. TOPBP1 missense variant Arg309Cys and breast cancer in a German hospital-based case-control study. *J Negat Results Biomed* 2010;9:9

Bogdanova N, Antonenkova NN, Rogov YI, Karstens JH, Hillemanns P, Dörk T. High frequency and allele-specific differences of BRCA1 founder mutations in breast cancer and ovarian cancer patients from Belarus. *Clin Genet* 2010;78(4):364-372

Bogdanova N, Sokolenko AP, Iyevleva AG, Alysheva SN, Blaut M, Bremer M, Christiansen H, Rave-Fränk M, Dörk T, Imyanitov EN. PALB2 mutations in German and Russian patients with bilateral breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126(2):545-550

Bolton KL, Tyrer J, Song H, Ramus SJ, Notaridou M, Jones C, Sher T, Gentry-Maharaj A, Wozniak E, Tsai YY, Weidhaas J, Paik D, Van Den Berg DJ, Stram DO, Pearce CL, Wu AH, Brewster W, Anton-Culver H, Ziogas A, Narod SA, Levine DA, Kaye SB, Brown R, Paul J, Flanagan J, Sieh W, McGuire V, Whittemore AS, Campbell I, Gore ME, Lissowska J, Yang HP, Medrek K, Gronwald J, Lubinski J, Jakubowska A, Le ND, Cook LS, Kelemen LE, Brook-Wilson A, Massuger LF, Kiemeny LA, Aben KK, van Altena AM, Houlston

R, Tomlinson I, Palmieri RT, Moorman PG, Schildkraut J, Iversen ES, Phelan C, Vierkant RA, Cunningham JM, Goode EL, Fridley BL, Kruger-Kjaer S, Blaeker J, Hogdall E, Hogdall C, Gross J, Karlan BY, Ness RB, Edwards RP, Odunsi K, Moyisch KB, Baker JA, Modugno F, Heikkinen T, Butzow R, Nevanlinna H, Leminen A, Bogdanova N, Antonenkova N, Doerk T, Hillemanns P, Durst M, Runnebaum I, Thompson PJ, Carney ME, Goodman MT, Lurie G, Wang-Gohrke S, Hein R, Chang-Claude J, Rossing MA, Cushing-Haugen KL, Doherty J, Chen C, Rafnar T, Besenbacher S, Sulem P, Stefansson K, Birrer MJ, Terry KL, Hernandez D, Cramer DW, Vergote I, Amant F, Lambrechts D, Despierre E, Fasching PA, Beckmann MW, Thiel FC, Ekici AB, Chen X, the Australian Ovarian Cancer Study Group, the Australian Cancer Study (Ovarian Cancer), on behalf of the Ovarian Cancer Association Consortium, Johnatty SE, Webb PM, Beesley J, Chanock S, Garcia-Closas M, Sellers T, Easton DF, Berchuck A, Chenevix-Trench G, Pharoah PD, Gayther SA. Common variants at 19p13 are associated with susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet* 2010;42(10):880-884

Brautigam K, Biernath-Wuppung J, Bauerschlag DO, von Kaisenberg CS, Jonat W, Maass N, Arnold N, Meinhold-Heerlein I. Combined treatment with TRAIL and PPARgamma ligands overcomes chemoresistance of ovarian cancer cell lines. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010;DOI: 10.1007/s00432-010-0952-2

Bueter W, Saunders NR, Mallard C, Bauer HC, Stolp HB, Kavelaars A, Dammann O, for the NEUROBID consortium. NEUROBID-an

- EU-funded project to study the developing brain barriers. *Int J Dev Neurosci* 2010;28(5):411-412
- Chen M, Citil A, McCabe F, Leicht KM, Fiascone J, Dammann CE, Dammann O. Infection, Oxygen, and Immaturity: Interacting Risk Factors for Retinopathy of Prematurity. *Neonatology* 2010;99(2):125-132
- Chen ML, Guo L, Smith LE, Dammann CE, Dammann O. High or low oxygen saturation and severe retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Pediatrics* 2010;125(6):e1483-92
- Cowans NJ, Stamatoopoulou A, Matwejew E, von Kaisenberg CS, Spencer K. First-trimester placental growth factor as a marker for hypertensive disorders and SGA. *Prenat Diagn* 2010;30(6):565-570
- Dagklis T, Defigueiredo D, Staboulidou I, Casagrandi D, Nicolaides KH. Isolated single umbilical artery and fetal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36(3):291-295
- Favero G, Chiantera V, Oleszczuk A, Gallotta V, Hertel H, Herrmann J, Marnitz S, Kohler C, Schneider A. Invasive cervical cancer during pregnancy: laparoscopic nodal evaluation before oncologic treatment delay. *Gynecol Oncol* 2010;118(2):123-127
- Fletcher O, Johnson N, Dos Santos Silva I, Orr N, Ashworth A, Nevanlinna H, Heikkinen T, Aittomäki K, Blomqvist C, 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, Schürmann P, Waltes R, Bremer M, Dörk T, Devilee P, van Asperen CJ, Tollenaar RA, Seynaeve C, Hall P, Czene K, Humphreys K, Liu J, Ahmed S, Dunning AM, Maranian M, Pharoah PD, Chenevix-Trench G, for the kConFab Investigators and the AOCS Group, Beesley J, Bogdanova NV, Antonenkova NN, Zalutsky IV, Anton-Culver H, Ziogas A, Brauch H, Ko YD, Hamann U, for the GENICA Consortium, Fasching PA, Strick R, Ekici AB, Beckmann MW, Giles GG, Severi G, Baglietto L, English DR, Milne RL, Benitez J, Arias JI, Pita G, 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, Broeks A, Schmidt MK, van Leeuwen FE, Van't Veer LJ, Margolin S, Lindblom A, Humphreys MK, Morrison J, Platte R, Easton DF, Peto J, for the Breast Cancer Association Consortium. Missense Variants in ATM in 26,101 Breast Cancer Cases and 29,842 Controls. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(9):2143-2151
- Gallwas J, Ditsch N, Hillemanns P, Friese K, Thaler C, Dannecker C. The significance of HPV in the follow-up period after treatment for CIN. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010;31(1):27-30
- Garcia-Sicilia J, Schwarz TF, Carmona A, Peters K, Malkin JE, Tran PM, Behre U, Iturbe EB, Catteau G, Thomas F, Dobbelaere K, Descamps D, Dubin G, HPV Vaccine Adolescent Study Investigators Network. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine coadministered with combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus vaccine to girls and young women. *J Adolesc Health* 2010;46(2):142-151
- Gasiorek-Wiens A, Kotsis S, Staboulidou I, Stumm M, Wegner RD, Soergel P, Schippert C, von Kaisenberg CS. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects: validation of a single operator dataset. *Prenat Diagn* 2010;30(11):1100-1106
- Goode EL, Chenevix-Trench G, Song H, Ramus SJ, Notaridou M, Lawrenson K, Widschwendter M, Vierkant RA, Larson MC, Kjaer SK, Birrer MJ, Berchuck A, Schildkraut J, Tomlinson I, Kiemeny LA, Cook LS, Gronwald J, Garcia-Closas M, Gore ME, Campbell I, Whittemore AS, Sutphen R, Phelan C, Anton-Culver H, Pearce CL, Lambrechts D, Rossing MA, Chang-Claude J, Moysich KB, Goodman MT, Dork T, Nevanlinna H, Ness RB, Rafnar T, Hogdall C, Hogdall E, Fridley BL, Cunningham JM, Sieh W, McGuire V, Godwin AK, Cramer DW, Hernandez D, Levine D, Lu K, Iversen ES, Palmieri RT, Houlston R, van Altena AM, Aben KK, Massuger LF, Brooks-Wilson A, Kelemen LE, Le ND, Jakubowska A, Lubinski J, Medrek K, Stafford A, Easton DF, Tyrer J, Bolton KL, Harrington P, Eccles D, Chen A, Molina AN, Davila BN, Arango H, Tsai YY, Chen Z, Risch HA, McLaughlin J, Narod SA, Ziogas A, Brewster W, Gentry-Maharaj A, Menon U, Wu AH, Stram DO, Pike MC, The Wellcome Trust Case-Control Consortium, Beesley J, Webb PM, The Australian Cancer Study (Ovarian Cancer), The Australian Ovarian Cancer Study Group, the Ovarian Cancer Association Consortium (OCAC), Chen X, Ekici AB, Thiel FC, Beckmann MW, Yang H, Wentzensen N, Lissowska J, Fasching PA, Despierre E, Amant F, Vergote I, Doherty J, Hein R, Wang-Gohrke S, Lurie G, Carney ME, Thompson PJ, Runnebaum I, Hillemanns P, Durst M, Antonenkova N, Bogdanova N, Leminen A, Butzow R, Heikkinen T, Stefansson K, Sulem P, Besenbacher S, Sellers TA, Gayther SA, Pharoah PD. A genome-wide association study identifies susceptibility loci for ovarian cancer at 2q31 and 8q24. *Nat Genet* 2010;42(10):874-879
- Gross G, Gissmann L, Hillemanns P, Ikenberg H, Kaufmann AM, Petry KU, Pfister H, Schneede P, Schneider A, Smola S, für das HPV-Management Forum. Die Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien - eine Zusammenfassung der deutschen S3-Leitlinie. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135(21):1083-1086
- Gross MM. Vaginale Geburt nach Kaiserschnitt. *Hebamme* 2010;(9)4-8
- Hassan S, Bueter W, Acevedo C, Dammann CE, Dammann O. Simulation of intra-amniotic infection and the fetal inflammatory response in a novel ex-vivo human umbilical cord perfusion model. *Reprod Sci* 2010;17(5):426-433
- Hatlapatka T, Moretti P, Lavrentieva A, Hass R, Marquardt N, Roland J, Kasper C. Optimization of culture conditions for the expansion of umbilical cord derived MSC like cells using xeno-free culture conditions. *Tissue Eng Part C Methods* 2010;DOI: 10.1089/ten.TEC.2010.0406
- Hauspurg AK, Allred EN, Vanderveen DK, Chen M, Bednarek FJ, Cole C, Ehrenkranz RA, Leviton A, Dammann O. Blood Gases and Retinopathy of Prematurity: The ELGAN Study. *Neonatology* 2010;99(2):104-111

- Hong B, Hermann EJ, Hollwitz B, Klein R, Agaronjan A, Krauss JK. Primary meningeal sarcoma with leiomyoblastic differentiation complicating pregnancy. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112(6):516-519
- Hörmansdörfer C, Corral A, Scharf A, Vaske B, Hillemanns P, Schmidt P. Comparacion de los metodos actuales de cribado prenatal del sindrome de down. *Rev Esp Salud Publica* 2010;84(1):43-51
- Hörmansdörfer C, Golatta M, Scharf A, Hillemanns P, Schmidt P. Age-independent first trimester screening for Down syndrome: analysis of three modified software programs with 6,508 pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283(4):749-754
- Illsinger S, Janzen N, Sander S, Schmidt KH, Bednarczyk J, Mallunat L, Bode J, Hagebölling F, Hoy L, Lücke T, Hass R, Das A. Preeclampsia and HELLP-Syndrome: Impaired Mitochondrial Function in Umbilical Endothelial Cells. *Reprod Sci* 2010;17(3):219-226
- Kagan K, Staboulidou I, Cruz J, Wright D, Nicolaides K. Two-stage first-trimester screening for trisomy 21 by ultrasound assessment and biochemical testing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36(5):542-547
- Kagan KO, Staboulidou I, Syngelaki A, Cruz J, Nicolaides KH. The 11-13-week scan: diagnosis and outcome of holoprosencephaly, exomphalos and megacystis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36(1):10-14
- Kandenwein JA, Park-Simon TW, Schramm J, Simon M. uPA/PAI-1 expression and uPA promoter methylation in meningiomas. *J Neurooncol* 2010;DOI: 10.1007/s11060-010-0411-6
- Keller M, Felderhoff-Mueser U, Lagercrantz H, Dammann O, Marlow N, Hüppi P, Buonocore G, Poets C, Simbruner G, Guimaraes H, Mader S, Merialdi M, Saugstad OD. Policy benchmarking report on neonatal health and social policies in 13 European countries. *Acta Paediatr* 2010;99(11):1624-1629
- Köhler LM, Groß MM. Außerklinische Geburt - eine gefährliche Sache? *Hebammen-Forum* 2010;10:830-835
- Kühling-von Kaisenberg H, von Kaisenberg C, Mettler C. Ovarian function and regulation. *European obstetrics & gynaecology* 2010;5:23-26
- Lavrentieva A, Majore I, Kasper C, Hass R. Effects of hypoxic culture conditions on umbilical cord-derived human mesenchymal stem cells. *Cell Commun Signal* 2010;8(1):18
- Ledig S, Schippert C, Strick R, Beckmann MW, Oppelt PG, Wieacker P. Recurrent aberrations identified by array-CGH in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Fertil Steril* 2010;DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.07.1062
- Lehmann U, Streichert T, Otto B, Albat C, Hasemeier B, Christgen H, Schipper E, Hille U, Kreipe HH, Länger F. Identification of differentially expressed microRNAs in human male breast cancer. *BMC Cancer* 2010;10:109
- Leviton A, Allred E, Kuban KC, Dammann O, O'Shea TM, Hirtz D, Schreiber MD, Paneth N, for the ELGAN Study Investigators. Early Blood Gas Abnormalities and the Preterm Brain. *Am J Epidemiol* 2010;172(8):907-916
- Leviton A, Dammann O, Engelke S, Allred E, Kuban KC, Michael O'Shea T, Paneth N, for the ELGAN study investigators. The clustering of disorders in infants born before the 28 week of gestation. *Acta Paediatr* 2010;99(12):1795-1800
- Leviton A, Fichorova R, Yamamoto Y, Allred EN, Dammann O, Hecht J, Kuban K, McElrath T, O'Shea TM, Paneth N. Inflammation-related proteins in the blood of extremely low gestational age newborns. The contribution of inflammation to the appearance of developmental regulation. *Cytokine* 2010;53(1):66-73
- Logan JW, O'Shea TM, Allred EN, Laughon MM, Bose CL, Dammann O, Batton DG, Engelke SC, Leviton A, for the ELGAN Study Investigators. Early postnatal hypotension and developmental delay at 24 months of age among extremely low gestational age newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;DOI: 10.1136/adc.2010.183335
- Majore I, Moretti P, Stahl F, Hass R, Kasper C. Growth and Differentiation Properties of Mesenchymal Stromal Cell Populations Derived from Whole Human Umbilical Cord. *Stem Cell Rev* 2011;7(1):17-31
- Martin CR, Dammann O, Allred EN, Patel S, O'Shea TM, Kuban KC, Leviton A. Neurodevelopment of Extremely Preterm Infants who had Necrotizing Enterocolitis with or without Late Bacteremia. *J Pediatr* 2010;157(5):751-756.e1
- Matwejew E, Cowans NJ, Stamatopoulou A, Spencer K, von Kaisenberg CS. Maternal serum ADAM-12 as a potential marker for different adverse pregnancy outcomes. *Fetal Diagn Ther* 2010;27(1):32-39
- Nicksch S, Meyer K, Rahman A, Hillemanns P, Günay H. Effizienz einer interdisziplinären Veranstaltung für Schwangere zur Zahn- und Mundgesundheits. *Dt Zahnärztl Z* 2010;65(10):562-570
- Patel S, Dammann O, Martin CR, Allred EN, Leviton A, for the ELGAN Study Investigators. Presumed and definite bacteremia in extremely low gestational age newborns. *Acta Paediatr* 2011;100(1):36-41
- Petersen A, Ayerle GM, Frömke C, Hecker H, Gross MM, for the ProGeb Study Team. The timing of interventions during labour: Descriptive results of a longitudinal study. *Midwifery* 2010;DOI: 10.1016/j.midw.2010.10.017
- Pleickhardt EP, Celandine A, Davis JM, Chen M, Schürmann P, Dörk T, Dammann CE, Dammann O. Neuregulin-1 high-producer genotype is associated with a decreased risk of admission to the neonatal intensive care unit. *Early Hum Dev* 2010;86(5):299-304
- Poon LC, Karagiannis G, Staboulidou I, Shafiei A, Nicolaides KH. Reference range of birth weight with gestation and first-trimester prediction of small-for-gestation neonates. *Prenat Diagn* 2011;31(1):58-65
- Schippert C. Physiologie der gonadotropen Achse bei Leistungssport. *Gynäkologische Endokrinologie* 2010;4(8):236-239
- Schippert C, Hille U, Bassler C, Soergel P, Hollwitz B, Garcia-Rocha GJ. Organ-Preserving and Reconstructive Microsurgery of the Fallopian Tubes in Tubal Infertility: Still an Alternative to In Vitro Fertilization (IVF). *J Reconstr Microsurg* 2010;26(5):317-323
- Schuring AN, Garcia-Rocha GJ, Schlosser HW, Greb RR, Kiesel L, Schippert C. Perioperative complications in conventional and micro-

surgical abdominal myomectomy. Arch Gynecol Obstet 2010;DOI: 10.1007/s00404-010-1622-y

Sifakis S, Staboulidou I, Maiz N, Velissariou V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancies with trisomy 2 cells in chorionic villi. Prenat Diagn 2010;30(4):329-332

Soergel P, Loehr-Schulz R, Hillemanns M, Landwehr S, Makowski L, Hillemanns P. Effects of photodynamic therapy using topical applied hexylaminolevulinat and methylaminolevulinat upon the integrity of cervical epithelium. Lasers Surg Med 2010;42(9):624-630

Spencer K, Spencer CE, Stamatopoulou A, Staboulidou I, Nicolaides KH. Early vaginal bleeding has no impact on markers used in first trimester aneuploidy screening. Prenat Diagn 2010;30(6):547-550

Spencer K, Staboulidou I, Nicolaides KH. First trimester aneuploidy screening in the presence of a vanishing twin: implications for maternal serum markers. Prenat Diagn 2010;30(3):235-240

Staboulidou I, Wüstemann M, Vaske B, Elsässer M, Hillemanns P, Scharf A. Quality assured ultrasound simulator training for the detection of fetal malformations. Acta Obstet Gynecol Scand 2010;89(3):350-354

Stamatopoulou A, Cowans NJ, Matwejew E, von Kaisenberg C, Spencer K. Placental Protein-13 and Pregnancy-Associated Plasma Protein-A as First Trimester Screening Markers for Hypertensive Disorders and Small for Gestational Age Outcomes. Hypertens Pregnancy 2010;DOI: 10.3109/10641955.2010.484081

Ständker L, Zachgo V, Hillemanns P, Räsinger M, Forssmann WG, Hass R. Quantitative enzyme-linked immunosorbent assay determination of an abundant hemoglobin-derived anti-infective peptide in human placenta. Anal Biochem 2010;401(1):53-60

Steiert A, Hille U, Burke W, Gohritz A, Zilz S, Herold C, Vogt PM. Subcutaneous wash-out procedure (SWOP) for the treatment of chemotherapeutic extravasations. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2011;64(2):240-247

Van Marter LJ, Kuban KC, Allred E, Bose C, Dammann O, O'Shea M, Laughon M, Ehrenkranz RA, Schreiber MD, Karna P, Leviton A, for the ELGAN Study Investigators. Does bronchopulmonary dysplasia contribute to the occurrence of cerebral palsy among infants born before 28 weeks of gestation? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011;96(1):F20-F29

von Kaisenberg CS, Wilting J, Dörk T, Nicolaides KH, Meinhold-Heerlein I, Hillemanns P, Brand-Saberi B. Lymphatic Capillary Hypoplasia in the Skin of Fetuses with Increased Nuchal Translucency and Turner's Syndrome: Comparison with Trisomies and Controls. Mol Hum Reprod 2010;16(10):778-789

Wright D, Syngelaki A, Staboulidou I, Jesus Cruz J, Nicolaides KH. Screening for trisomies in dichorionic twins by measurement of fetal nuchal translucency thickness according to the mixture model. Prenat Diagn 2011;31(1):16-21

Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, Couch FJ, Nevanlinna H, Milne RL, Gaudet M, Schmidt MK, Broeks A, Cox A, Fasching PA,

Hein R, Spurdle AB, Blows F, Driver K, Flesch-Janys D, Heinz J, Sinn P, Vrieling A, Heikkinen T, Aittomäki K, Heikkilä P, Blomqvist C, Lissowska J, Peplonska B, Chanock S, Figueroa J, Brinton L, Hall P, Czene K, Humphreys K, Darabi H, Liu J, Van t Veer LJ, van Leeuwen FE, Andrulis IL, Glendon G, Knight JA, Mulligan AM, O'Malley FP, Weerasooriya N, John EM, Beckmann MW, Hartmann A, Weibrecht SB, Wachter DL, Jud SM, Loehberg CR, Baglietto L, English DR, Giles GG, McLean CA, Severi G, Lambrechts D, Vandrope T, Weltens C, Paridaens R, Smeets A, Neven P, Wildiers H, Wang X, Olson JE, Cafourek V, Fredericksen Z, Kosel M, Vachon C, Cramp HE, Connley D, Cross SS, Balasubramanian SP, Reed MW, Dörk T, Bremer M, Meyer A, Karstens JH, Ay A, Park-Simon TW, Hillemanns P, Arias Perez JI, Rodriguez PM, Zamora P, Benitez J, Ko YD, Fischer HP, Hamann U, Pesch B, Brüning T, Justenhoven C, Brauch H, Eccles DM, Tapper WJ, Gerty SM, Sawyer EJ, Tomlinson IP, Jones A, Kerin M, Miller N, McInerney N, Anton-Culver H, Ziogas A, Shen CY, Hsiung CN, Wu PE, Yang SL, Yu JC, Chen ST, Hsu GC, Haiman CA, Henderson BE, Le Marchand L, Kolonel LN, Lindblom A, Margolin S, Jakubowska A, Lubinski J, Huzarski T, Byrski T, Gorski B, Gronwald J, Hooning MJ, Hollestelle A, van den Ouweland AM, Jager A, Kriege M, Tilanus-Linthorst MM, Collee M, Wang-Gohrke S, Pylkäs K, Jukkola-Vuorinen A, Mononen K, Grip M, Hirvikoski P, Winqvist R, Mannermaa A, Kosma VM, Kauppinen J, Kataja V, Auvinen P, Soini Y, Sironen R, Bojesen SE, Dynnes Orsted D, Kaur-Knudsen D, Flyger H, Nordestgaard BG, Holland H, Chenevix-Trench G, Manoukian S, Barile M, Radice P, Hankinson SE, Hunter DJ, Tamimi R, Sangrajrang S, Brennan P, McKay J, Odeffrey F, Gaborieau V, Devilee P, Huijts PE, Tollenaar R, Seynaeve C, Dite GS, Apicella C, Hopper JL, Hammet F, Tsimiklis H, Smith LD, Southey MC, Humphreys MK, Easton D, Pharoah P, Sherman ME, Garcia-Closas M. Associations of Breast Cancer Risk Factors With Tumor Subtypes: A Pooled Analysis From the Breast Cancer Association Consortium Studies. J Natl Cancer Inst 2011;103(3):250-263

Übersichtsarbeiten

Bremer M, Park-Simon TW, Karstens JH, Doerk-Bousset T, Hille U, Hillemanns P. Behandlungsoptimierung durch intraoperative Bestrahlung (IORT) beim Brustkrebs. Journal Onkologie 2010;10(8):398-402

Dammann O. Inflammation and Retinopathy of Prematurity. Acta Paediatr 2010;99(7):975-977

Hertel H. Cervical cancer and the role of lymph node staging sentinel concept. Int J Gynecol Cancer 2010;20(11 Suppl 2):S37-38

Soergel P, Hillemanns P. Photodynamic therapy for intraepithelial neoplasia of the lower genital tract. Photodiagnosis Photodyn Ther 2010;7(1):10-14

Abstracts

2010 wurden 12 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Groß, Mechthild M. (PD Dr. phil.): Die Selbstdiagnose des Geburtsbeginns: Subjektive Empirie, perinatale Betreuungsfaktoren und biochemische Grundlagenforschung im Diskurs.

von Versen-Höyneck, Frauke (PD Dr. med., M.Sc.): Neue molekulare Aspekte in der Pathophysiologie der Präeklampsie.

Promotionen

Pegah Heidari (Dr. med.): Differenzielle Induktion der p21/WAF1 Expression in Zelllinien von Patienten mit Chromosomeninstabilitätssyndromen.

Hag Mi Kim-Schatte (Dr. med.): Varianten des Reparaturgens ATR beim bilateralen Mammakarzinom.

Paria Yamini (Dr. med. dent.): Untersuchungen zur Prävalenz und klinischen Relevanz von ATM- Genmutationen durch Entwicklung eines neuen allelspezifischen Multiplexverfahrens.

Hoffmann, Insa (Dr. med.): Neuregulin-1, the Fetal Endothelium, and Brain Damage in Preterm Newborns.

Hassan, Sarah (Dr. med.): Simulation of intra-amniotic infection and the fetal inflammatory response in a novel ex-vivo human umbilical cord perfusion model.

Diplome

Reinstrom, Gesche (Dipl.-Biochem.): Auswirkungen der Extrazellulärmatrix auf das humane Mammaepithel.

Stipendien

Grundmann, Magdalena (Dr. med.): Travel Grant der Boehringer Ingelheim Foundation.

Wissenschaftspreise

Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.): Wissenschaftspreis der Deutschen Gesellschaft für Gesundheitsökonomie (DGGÖ) für den Tagungsbeitrag „Langzeiteffektivität und -kosteneffektivität des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik in der Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland: ein entscheidungsanalytischer Ansatz“.

Schippert, Cordula (OÄ Dr. med.): Lehrpreis der MHH für das vierte Studienjahr.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.): Gutachter für die Deutsche Krebshilfe e.V.; Reviewer für die Fachzeitschriften BMC Cancer, Breast Cancer Research and Treatment, Cancer Investigation, Expert Review of Clinical Immunology, Human Reproduction, Human Mutation, International Journal of Cancer, and Tumori; Mitglied des 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.

Bogdanova, Natalia (Dr. rer. nat.): Reviewer für die Fachzeitschriften Cancer Letters und International Journal of Cancer.

von Versen-Höyneck, Frauke (PD Dr. med., MSc.): Gutachter für Wellcome Trust (UK); Reviewer für die Fachzeitschriften Cell and

Tissue Banking, Journal of Biomedical Materials Research: Part B - Applied Biomaterials.

Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.): Editor der internationalen Fachzeitschriften 'Signal Transduction', 'Cell Communication and Signaling' und 'The open Geriatric Medicine Journal'; Vorstandsmitglied der Signal Transduction Society (STS).

Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.): Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft; Reviewer für die Fachzeitschriften Acta Paediatrica, Annals of Neurology, Cambridge University Press, Cytokine, Developmental Neuroscience, Investigative Ophthalmology and Vision Science, Journal of Pediatrics, Journal of Perinatology, New England Journal of Medicine, Neonatology, Neuropsychology Reviews, Pediatric Pulmonology, Pediatric Research, Pediatrics; Mitglied des Editorial Boards der Fachzeitschriften Early Human Development, Neonatology, Acta Paediatrica, The Open Epidemiology Journal.

Petersen, Antje (cand. med.): Betreuung Sarah Penz (Hebammenstudentin B.Sc.), Züricher Hochschule für angewandte Wissenschaften (ZHAW Winterthur); Kooperationen mit der Universität Bamberg und dem Deutschen Jugendinstitut München.

Gross, Mechthild (PD Dr. phil.): Gutachter für die Akkreditierungsagentur APHGS im Rahmen des Bachelorstudiengangs „Hebamme“ an der Berner Fachhochschule; Reviewer für die Fachzeitschriften Journal of Perinatal Medicine, Archives in Gynecology and Obstetrics, Sexual and Reproductive Health Care, and International Journal of Childbirth; Reviewer for the Midwives Alliance of North America (MANA) Research Review Committee (RRC); Mitglied im Editorial Board International Journal of Childbirth; Mitherausgeber des Hebammen-Literatur-Dienstes HeLiDi; Mitglied des Research Standing Komitee der International Confederation of Midwives (ICM); Mitglied im wissenschaftlichen Beirat zur Optimierung der Qualität in der außerklinischen Geburtshilfe (QUAG e.V.); Vize Chair der COST Action ISO907 "Childbirth Cultures, Concerns, and Consequences: Creating a dynamic EU framework for optional maternity care (2010-2014)"; Member of the Study Advisory Committee for Global competencies for midwifery practice in Zusammenarbeit mit der International Confederation of Midwives (ICM) und der WHO; Stellv. Vorsitzende der Deutschen Gesellschaft für Hebammenwissenschaft DGHWi; Studiengangsleitung des Hebammenstudiengangs (MSc) an der MHH.

Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.): Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft; Reviewer für die Fachzeitschriften Archives of Obstetrics and Gynaecology, European Journal of Obstetrics and Gynaecology, Gynecologic Oncology, International Journal of Cancer, Journal of Photobiology, Photodynamic Phototherapy, The Lancet, Vaccine; Mitglied der Studienleitgruppe der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Mitglied des Vorstands der Studiengruppe Kolposkopie.

Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

■ Direktor: Prof. Dr. Heinrich Lanfermann

Tel.: 0511 / 532-6655 • E-Mail: neuroradiologie@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/neuroradiologie.html

Forschungsprofil

Im Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie werden zur exakteren Beurteilung zerebraler Pathologien 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.

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. Eye-tracker 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 Clinical Applications“. Im Rahmen interdisziplinärer Kooperationsprojekte z.B. mit der Klinik für Neurologie, der Psychosomatik und der Kinderklinik wird dieses Verfahren für die Beurteilung von Funktionseinschränkungen bei zerebralen Erkrankungen eingesetzt.

Zudem werden im Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie neben den bereits für die Detektion von metabolischen Veränderungen bei zerebralen Pathologien akzeptierten spektroskopischen Verfahren MR-Prototypsequenzen für die Analyse mikrostruktureller Veränderungen, z.B. zur Erfassung der sog. Diffusionskurtosis, 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. Ein weiteres Projekt wird im Rahmen des IFB-Tx (BMBF) realisiert und befasst sich mit mikrostrukturellen und metabolischen Hirnveränderungen bei Patienten mit Lebererkrankungen. Detailliertere Informationen sind der nachfolgenden Projektbeschreibung von Herrn Dr. med. Raab zu entnehmen.

Forschungsprojekte

Mikrostrukturelle und metabolische Hirnveränderungen bei Patienten mit Lebererkrankungen

Aufgabenstellung

Neurologische Symptome wie Defizite der Aufmerksamkeit, der Gedächtnisfunktion oder höherer kognitiver Funktionen können durch eine Vielzahl von Ursachen bedingt sein. So ist zum Beispiel von den systemischen Auswirkungen einer Lebererkrankung auch das Gehirn betroffen. Zudem ist seit kurzem bekannt, dass die Hepatitis-C-Viren auch die Blut-Hirn-Schranke passieren und intraparenchymal zerebral nachgewiesen werden können.

In Zusammenarbeit mit der neuro-metabolischen Arbeitsgruppe der Klinik für Neurologie der MHH, Leiterin Frau Prof. K. Weißenborn, werden Patienten mit verschiedenen Lebererkrankungen multimodal untersucht. Dabei werden

die neuropsychologischen Auswirkungen der Erkrankungen den quantitativ bestimmbaren MR-Messparametern gegenübergestellt. Ziel ist eine möglichst genaue Charakterisierung von strukturell-metabolischen zerebralen Veränderungen bei den unterschiedlichen Erkrankungen, um bei teils ähnlichen neuropsychologischen Beeinträchtigungen Unterschiede der parenchymalen Veränderungen herauszuarbeiten. Im Rahmen des IFB-TX sollen zudem bei longitudinalen Untersuchungen die Effekte der Lebertransplantation herausgearbeitet und somit möglicherweise für eine individualisierte Therapie nutzbar gemacht werden.

Pathophysiologische und pathobiochemische Grundlagen

Eine astrozytäre Zellschwellung wird als Schlüsselereignis bei der hepatischen Encephalopathie angenommen. Es ist bekannt, dass bei Patienten mit einer Leberzirrhose zerebrale Metabolitveränderungen auftreten. So kommt es zu einer Reduktion von Myoinositol und einem Anstieg von Glutamin. Myoinositol fungiert auch als ein Osmolyt, seine Abnahme wird als Zeichen einer Reaktion der Osmoregulation angesehen. Die intrazerebrale Glutamin-Akkumulation ist Folge des systemischen Ammoniak-Anstieges.

Eine Erhöhung des ADC-Wertes in zum Beispiel den Basalganglien wird als Indiz für eine durch Ammoniak induzierte erhöhte Wassermobilität und einen erhöhten Wassergehalt angesehen.

Spezielle MR-Techniken

Neben der Darstellung anatomischer Strukturen ist es in den letzten Jahren möglich geworden, metabolische Vorgänge im Körper zu erfassen. Die ¹H-MR-Spektroskopie erlaubt die Messung der chemischen Zusammensetzung von Geweben. Bestimmte Metabolite sind Indikatoren für Veränderungen des Stoffwechsels, so korreliert das Myoinositol mit einer Gliazell-Aktivierung, das Ausmaß des Zellmembran-Umbaus (Cholin/Glycerophosphocholin-Konzentration) dient zum Beispiel der Interpretation und Charakterisierung von Tumoren, während die Intaktheit neuronalen Gewebes durch die N-Acetyl-Aspartat-Konzentration angezeigt wird. Im Rahmen des Forschungsberichtes 2008 wurden MR-Methoden zur mikrostrukturellen Gewebecharakterisierung vorgestellt. Diese sind Diffusions-Techniken (z.B. Diffusions-Kurtosis-Methode), die über die Beschreibung der Wasserbeweglichkeit im Gewebe Rückschlüsse auf die Gewebekomplexität erlauben, die mit den konventionellen MR-Techniken wie der T1- und T2-gewichteten Bildgebung nicht erkennbar sind. Zusätzlich wird durch die Diffusionstechnik so eine Einschätzung hinsichtlich des Wassergehaltes im Gewebe möglich, hilfreich bei der Interpretation ist hier der Parameter „ADC“ (= scheinbarer Diffusionskoeffizient). Daneben wird eine weitere quantitative MR-Technik, die so genannte T2-Mapping-Methode (vorgestellt im Forschungsbericht 2007), verwendet.

Gruppenvergleich mittels MR-Bildgebung

Zwischen verschiedenen Patientengruppen (11 Patienten mit Hepatitis-C ohne Zirrhose mit nur milder Lebererkrankung, 13 Patienten mit Leberzirrhose ohne HCV-Infektion) und gesunden 18 Probanden konnten Unterschiede mittels ¹H-MR-Spektroskopie (Abb.1) und den Diffusionstechniken (Abb. 2) gefunden werden. Die zu erwartenden metabolischen Veränderungen, die bei unseren Patienten mit Zirrhose beobachtet wurden, zeigen eine Vergleichbarkeit unserer Patientenkollektive zu schon publizierten Daten anderer Gruppen an. Diese Daten können dann mit Untersuchungen nach der Lebertransplantation verglichen werden, um eine metabolische zerebrale Besserung quantitativ in-vivo erfassen zu können. Die gefundenen mikrostrukturellen Unterschiede deuten auf unterschiedliche Pathomechanismen der verschiedenen Erkrankungen hin, obwohl sie ähnliche neuropsychologische Ausfälle hervorrufen können.

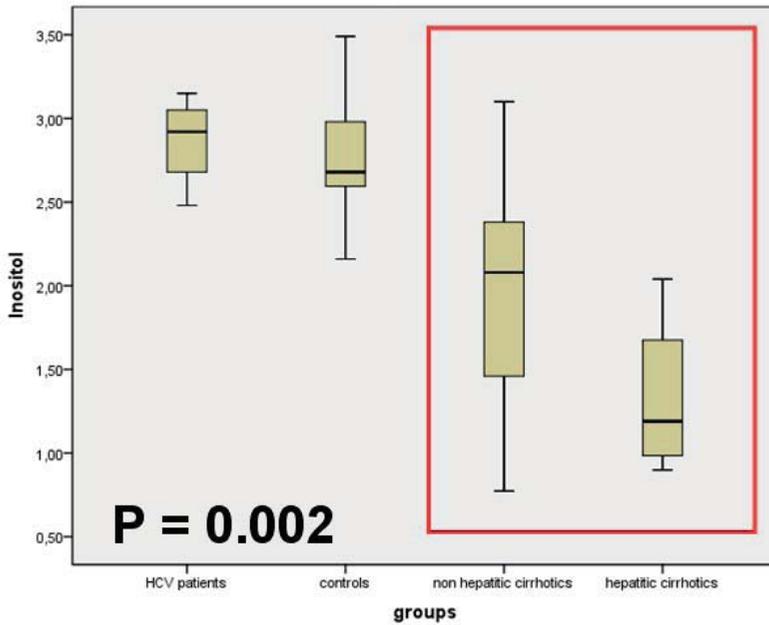


Abb. 1: Patienten mit Zirrhose weisen ein erniedrigtes Inositol in den Basalganglien auf, dies ist ein Hinweis auf einen Kompensationsmechanismus unter Nutzung des Osmoliten Inositol.

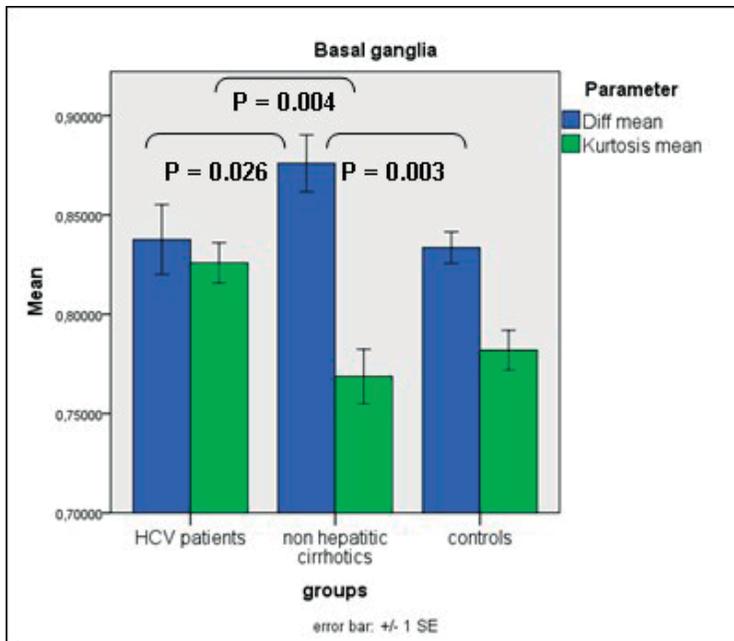


Abb. 2: Bei den HCV-Patienten finden sich eine höhere Diffusions-Heterogenität bei unveränderter Diffusivität, bei Patienten mit Zirrhose eine erhöhte Diffusivität und niedrigere Diffusions-Heterogenität im Vergleich zu Gesunden.

Zusammenfassung

Die vorgestellten Projektanteile zeigen, dass mit den nicht-konventionellen MR-Techniken quantitative Informationen über die Gewebestruktur und den zerebralen Metabolismus in-vivo gewonnen werden können. Erste Ergebnisse deuten an, dass verschiedene Erkrankungen bei ähnlichen neuropsychologischen Beeinträchtigungen unterschiedliche parenchymale Veränderungen des Gehirns hervorrufen. Ziel ist es, in Kombination mit weiteren MR-Messverfahren die bei jedem einzelnen Patienten bestehenden pathophysiologischen und pathobiochemischen Prozesse exakter zu charakterisieren und damit eine erfolgreichere Therapie zu ermöglichen.

■ Projektleitung: Raab, Peter(Dr. med.); Förderung: IFB-Tx

Weitere Forschungsprojekte

„MRT-Untersuchung bei Frühgeborenen zum eigentlichen Geburtstermin im Rahmen des NEOBRAIN Projektes“

■ Projektleitung: Bültmann, E.; Kooperationspartner: Dammann, O.(Prof. Dr. med.), Kinderheilkunde; Förderung: NEOBRAIN

A multicenter, randomized, double-blind, crossover, phase 3 study to determine the safety and efficacy of Gadovist 1.0molar (gadobutrol) in patients referred for contrast-enhanced MRI of the central nervous system (CNS).

■ Projektleitung: Bültmann,E., Zajaczek, J.; Kooperationspartner: Steinmann, D. (Dr. Dr.), Strahlentherapie; Förderung: Bayer-Gadovist-Studie

Evaluierung der Sensitivitäten und Spezifitäten des T2-Mapping-Verfahrens Quantitatives Brainmapping

■ Projektleitung: Ding, X. Q.

„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, F.; Kooperationspartner: Berding, G. (Prof. Dr. med.), Nuklearmedizin, Müller-Vahl, H.(PD Prof. Dr. med.), Psychiatrie; Förderung: ADAM-SPECT

„Acute Cerebrovascular Events During Extracorporeal Circulation A Comparison of New Minimized Perfusion Circuit to Standard Cardiopulmonary Bypass“ ROCsafe

■ Projektleitung: Donnerstag, F.; Kooperationspartner: Kutschka, I. (PD Dr. med.), HTTG-Chirurgie; Förderung: Terumo

„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, F.; Kooperationspartner: Nakamura, M. (PD, Dr.), Tschan (Dr.), Neurochirurgie; Förderung: SAPPHIRE

„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, Actiely Controlled, Open Label Clinical Phase III Study. “

■ Projektleitung: Donnerstag, F.; Kooperationspartner: Nakamura,M.(PD Dr.), Tschan(Dr.), Neurochirurgie; Förderung: SAPPHIRE

Metabolische und mikrostrukturelle MRT-Bildgebung im Rahmen IFB-Tx „Cognitive function and employment after liver transplantation (OLT)“

■ Projektleitung: Raab, P.(Dr.); Kooperationspartner: Weißenborn, K. (Prof. Dr. med.), Neurologie, MHH

Protektive Stentimplantation bei Tumorinfiltration der hirnersorgenden Aterien

■ Projektleitung: Götz, F.; Kooperationspartner: Stöver, T.(Prof. Dr. med.), HNO, MHH

„Neue Diffusionstechniken (Kurtosis) bei der Diagnostik von Hirntumoren im Vergleich mit histopathologischen Befunden“ Vergleich MR-Diffusion/Histopathologie bei Hirntumoren

■ Projektleitung: P. Raab(Dr.); Kooperationspartner: Dr. Jensen, Dr. Schänzer New York University Neuropathologie, J.W. Goethe-Universität Frankfurt/Main

„Methodenetablierung und -testung von Ultra-Kurzechosequenzen bei zerebralen und spinalen Erkrankungen“ UTE-Sequenzen zerebral und spinal

■ Projektleitung: Raab, P.(Dr.); Kooperationspartner: Dr. Robson Oxford, UK

The attachment behavioural system and emotional conflict resolution - double-blind placebo-controlled within-subject study to investigate the effects of a single dose of intranasal oxytocin (EEG and fMRI) OxyChild

■ Projektleitung: Schardt, D.; Kooperationspartner: Gündel, H.(Prof. Dr.), Waller, C. (PD Dr. med.), Psychosomatik, Wittforth, M. (Dr. med.), Neurologie

Originalpublikationen

Becker H. Komplikation nach Meningeomembolisation. Clin Neuro-radiol 2010;20(4):237-241

Becker H. Intrazerebrale Blutung als Tumor verkannt. Clin Neuro-radiol 2010;20(3):161-164

Becker H, Hader C, Schumacher M. Blutung nach Embolisation einer zerebralen AVM. Klin Neuroradiol 2010;20(1):61-65

Blum KS, Wiebking U, Rosenthal H. Spontane Gasbrandinfektion mit Clostridium septicum. Röfo 2010;182(6):529-531

Bokemeyer M, Ding XQ, Goldbecker A, Raab P, Heeren M, Arvanitis D, Tillmann HL, Lanfermann H, Weissenborn K. Evidence for neuroinflammation and neuroprotection in HCV infection-associated encephalopathy. Gut 2011;60(3):370-377

Boztug K, Ding XQ, Hartmann H, Ziesenis L, Schaffer AA, Diestelhorst J, Pfeifer D, Appaswamy G, Kehbel S, Simon T, Al Jefri A, Lanfermann H, Klein C. HAX1 mutations causing severe congenital neuropenia and neurological disease lead to cerebral microstructural abnormalities documented by quantitative MRI. Am J Med Genet A 2010;152A(12):3157-3163

Dillo W, Göke A, Prox-Vagedes V, Szyzik GR, Roy M, Donnerstag F, Emrich HM, Ohlmeier MD. Neuronal correlates of ADHD in adults with evidence for compensation strategies-a functional MRI study with a Go/No-Go paradigm. Ger Med Sci 2010;8:Doc09

Durisin M, Bartling S, Arnoldner C, Ende M, Prokein J, Lesinski-Schiedat A, Lanfermann H, Lenarz T, Stöver T. Cochlear osteoneo-

genesis after meningitis in cochlear implant patients: a retrospective analysis. Otol Neurotol 2010;31(7):1072-1078

Ebner FH, Kuerschner V, Dietz K, Bueltmann E, Naegle T, Honegger J. Reduced intercarotid artery distance in acromegaly: pathophysiologic considerations and implications for transsphenoidal surgery. Surg Neurol 2009;72(5):456-60; discussion 460

Giesemann AM, Goetz F, Neuburger J, Lenarz T, Lanfermann H. Appearance of hypoplastic cochleae in CT and MRI: a new subclassification. Neuroradiology 2011;53(1):49-61

Goetz F, Lanfermann H, Nakamura M, Krauss JK, Hong B. Life-Threatening Hemorrhage From a Traumatic Aneurysm of the Posterior Meningeal Artery: Treatment with Coil Embolization. Cen Eur Neurosurg 2010;DOI: 10.1055/s-0030-1253347

Goldbecker A, Buchert R, Berding G, Bokemeyer M, Lichtinghagen R, Wilke F, Ahl B, Weissenborn K. Blood-brain barrier permeability for ammonia in patients with different grades of liver fibrosis is not different from healthy controls. J Cereb Blood Flow Metab 2010;30(7):1384-1393

Goldbecker A, Tountopoulou A, Wurster U, Donnerstag F, Brandis A, Bonnemann C, Weissenborn K. Spontaneous recovery from progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with non-active sarcoidosis. Int J Infect Dis 2010;14 Suppl 3:e313-6

Goldbecker A, Tryc AB, Raab P, Worthmann H, Herrmann J, Weissenborn K. Hepatic encephalopathy after treatment with temozolomide. J Neurooncol 2010;DOI 10.1007/s11060-010-0354-y

Güresir E, Raabe A, Jaiimsin A, Dias S, Raab P, Seifert V, Vatter H. Histological evidence of delayed ischemic brain tissue damage in the rat double-hemorrhage model. *J Neurol Sci* 2010;293(1-2):18-22

Hong B, Nakamura M, Brandis A, Becker H, Krauss JK. Spinal metastasis of papillary tumor of the pineal region. *Clin Neurol Neurosurg* 2011;113(3):235-238

Kuntner C, Bankstahl JP, Bankstahl M, Stanek J, Wanek T, Stundner G, Karch R, Brauner R, Meier M, Ding XQ, Müller M, Löscher 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* 2010;37(5):942-953

Raab P, Hattingen E, Franz K, Zanella FE, Lanfermann H. Cerebral gliomas: diffusional kurtosis imaging analysis of microstructural differences. *Radiology* 2010;254(3):876-881

Schardt DM, Erk S, Nüsser C, Nöthen MM, Cichon S, Rietschel M, Treutlein J, Goschke T, Walter H. Volition diminishes genetically mediated amygdala hyperreactivity. *Neuroimage* 2010;53(3):943-951

von See C, Rucker M, Schumann P, Goetz F, Wefstaedt P, Nolte I, von der Hoeh N, Meyer-Lindenberg A, Tavassol F, Gellrich NC. Micro-computed tomography and histologic evaluation of the interface of hydrogel expander and underlying bone: influence of pressure distributors on bone resorption. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(9):2179-2184

Willenborg KM, Götz F, Lenarz T, Lesinski-Schiedat A. Schwerhörigkeit bei Drillingen. *Laryngorhinootologie* 2010;89(8):485-488

Übersichtsarbeiten

Dhermain FG, Hau P, Lanfermann H, Jacobs AH, van den Bent MJ. Advanced MRI and PET imaging for assessment of treatment response in patients with gliomas. *Lancet Neurol* 2010;9(9):906-920

Abstracts

2010 wurde 17 Abstract publiziert.

Promotionen

Thews, Kristin (Dr. med.): Vergleichende Bildgebung des Felsenbeins mittels MSCT und VCT.

Institut für Radiologie (bis 30.11.2010)

Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie (ab 01.12.2010)

■ **Direktor: Prof. Dr. Michael Galanski** (bis 31.10.2010)

■ **Direktor: Prof. Dr. Frank K. Wacker** (ab 01.11.2010)

Tel.: 0511 / 532-3422 • E-Mail: wacker.frank@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/radiologie.html

Forschungsprofil

Die Forschungsaktivität des Institutes für Radiologie konzentriert sich auf vier Themenschwerpunkte:

1. Post-Processing von Bilddaten einschließlich der Computer-assistierten Diagnostik (CAD)
2. Quantifizierende Bildgebung von Organfunktionen
3. Experimentelle Radiologie / Kleintierbildgebung
4. Interventionelle Radiologie

Die großen Datenmengen moderner Schnittbildverfahren, insbesondere der Computertomographie, verlangen neue Formen der Datenanalyse und -darstellung.

Ziel ist es, dreidimensionale Darstellungsverfahren wie die Volume Rendering Technik über die bloße Befundpräsentation hinaus zu echten diagnostischen Werkzeugen weiterzuentwickeln. Darüber hinaus werden intelligente Algorithmen implementiert, die den Radiologen bei der Detektion von Pathologien 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 die großen Organe: Herz/Gefäße, Lunge, 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 die Diagnostik der Erkrankung kleiner Gefäße, wie sie nach Herztransplantation aber auch im Rahmen des Diabetes mellitus auftreten können. Die Quantifizierung von auf die Gefäßwand wirkenden Kräften soll es erlauben, frühzeitig eine Degeneration von Homograft-Prothesen zu erkennen oder aber eine individualisierte Beurteilung der Instabilität aortaler Aortenaneurysmata zu ermöglichen. In der Lunge wird an Algorithmen gearbeitet, die anhand von morphologischen Veränderungen in der In- und Expirationsaufnahme Rückschlüsse auf die Lungenfunktion erlauben. 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 Leberteilesektionen klinisch eingesetzt werden. Eine Quantifizierung der Organfibrose in der Leber und Niere wird derzeit mit Hilfe der MRT angestrebt unter Ausnutzen innovativer bildgebender Strategien. Experimentelle Bildgebung / Kleintierbildgebung In einer Kooperation mit dem Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (Fh ITEM), werden verschiedene Bildgebungsstrategien an transgenen Kleintiermodellen erprobt. Das methodische Spektrum umfasst sowohl morphologische (microCT) als auch funktionelle / molekulare Verfahren (microPET, optische Bildgebung). Interventionelle Radiologie: Der Schwerpunkt der interventionell-radiologischen Forschungsaktivität liegt in der lokoregionären Therapie primärer und sekundärer Tumoren von Leber und Niere.

Forschungsprojekte

Automatische 3D-Modellierung fehlender / schadhafter Organteile durch eine nicht-rigide Registrierung von „Norm“-Organen

Die Rekonstruktion fehlender/schadhafter Organteile und die Korrektur pathologischer Veränderungen, sind eine häufige chirurgische Fragestellung, die eine genaue präoperative Planung voraussetzt.

Aufgrund des komplexen Aufbaus des menschlichen Körpers und der großen anatomischen Variation ist diese Aufgabe sehr anspruchsvoll.

Die Planung komplexer chirurgischer Eingriffe erfolgt häufig anhand von 3D-Modellen, die mit spezieller Software aus Volumendaten von Multischicht-Computertomographen oder Magnetresonanztomographen generiert werden. Derzeit ist keine universelle, automatische Methode für die Modellbildung bekannt.

In symmetrischen Organen ist bei einseitigen Defekten / Frakturen die Technik der Spiegelung anwendbar, bei der für die Modellbildung die gesunde Seite auf die pathologische Seite gespiegelt wird.

Bei beidseitigen Defekten / Frakturen ist eine manuelle Bearbeitung erforderlich, die zeitaufwendig und fehlerträchtig ist. Die Qualität des entstehenden Modells ist stark von der Erfahrung des Operateurs abhängig. Eine mathematische Modellierung ist komplex und nicht universell einsetzbar. In dem hier beschriebenen Forschungsprojekt wird an einem universellen, automatischen Ansatz für die Modellbildung und der Prothesenherstellung gearbeitet.

Die Anpassung an die individuelle Patientenanatomie erfolgt durch elastische (nicht-rigide) Registrierung von „Norm“-Modellen aus einer Referenzdatenbank. Die Referenzdatenbank sollte dabei eine möglichst breite anatomische Variationsbreite abdecken.

Anwendung in der Mittelgesichtschirurgie

Aus Volumen-CT Daten von Patienten mit komplexen Mittelgesichtsfrakturen werden die verschobenen Knochenfragmente aus dem Bilddatensatz entfernt. Anschließend erfolgt die Anpassung eines „Norm“-Modells aus einer Referenzdatenbank an die individuelle Patientenanatomie durch eine geometrische Transformation (Registrierung).

Die Registrierung ist in 2 Schritte unterteilt. Die Anpassung des „Norm“-Modells an die individuelle Anatomie des Patienten erfolgt zunächst durch eine affine Transformation (Größenskalierung und Korrektur durch Translation, Rotation und Scherung). Im 2. Schritt erfolgt die elastische (nicht-rigide) Modellierung an die individuelle Anatomie des Patienten durch Transformation mit B-Splines.

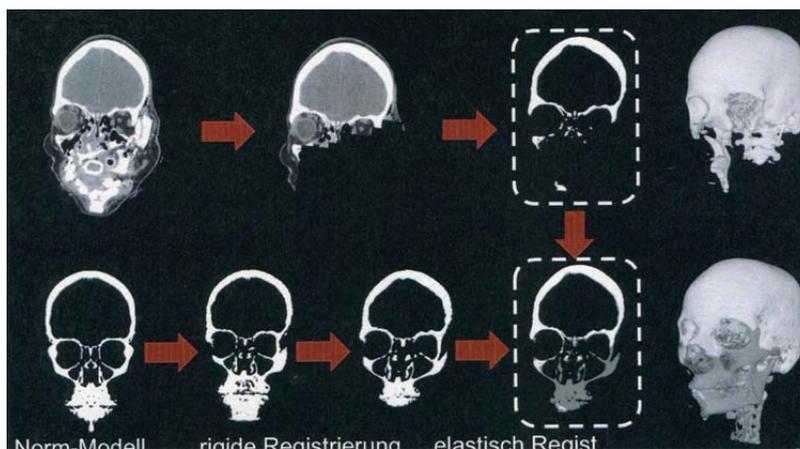


Abb.1: Nach Elimination der verschobenen Knochen und Fremdkörper wird der verbliebene, intakte Knochengerüst des Patienten mit einem Norm-Modell registriert. Grau hinterlegt sind die rekonstruierten Knochenanteile.

Als Ergebnis werden fehlende / defekte Knochenfragmente durch Anpassen des „Norm“-Modells an die individuelle Anatomie automatisch rekonstruiert.

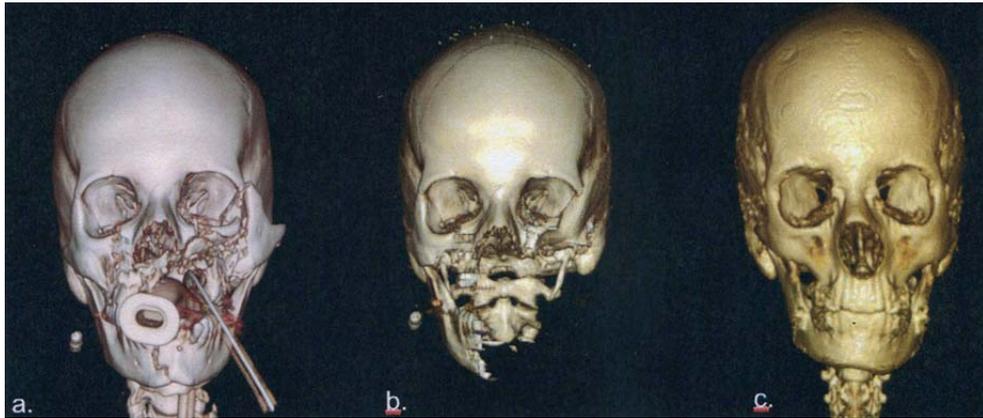


Abb.2: a.) Patient mit komplexer Fraktur, b.) nach Elimination verschobener Knochen und Fremdkörper, c.) Rekonstruierter Schädel nach Registrierung mit einem "Norm"-Modell

■ Projektleitung: Shin, Hoen-oh (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Essig, Harald (Dr. med. Dr. med. dent.), Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie; Förderung: AO Foundation: C-09-4E

Weitere Forschungsprojekte

Core Lab für die multizenter-Studie PERFECT (intramyokardiale Stammzelleninjektion)

■ Projektleitung: Hartung, Dagmar (PD Dr. med.); Kooperationspartner: HTTG-Chirurgie, Klinik für Herz- Thorax-Chirurgie, Univ. Göttingen, 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: Ringe, Kristina I. (Dr. med.), Kaschinski, Stanislav (Dr. med.), Shin, Hoen-oh (PD Dr. med.); Förderung: Rudolf-Bartling-Stiftung

Evaluation spezifischer hepatobiliärer Kontrastmittel in der biliären Diagnostik

■ Projektleitung: Ringe, Kristina I. (Dr. med.); Kooperationspartner: Department 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

Evaluation der mikro-CT und mikro-PET zur Beurteilung der Tumorlast und des Tumormetabolismus in transgenen Mausmodellen des Adenocarcinoms 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: Hartung, Dagmar (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Bara, Christoph (Dr. med.)

Originalpublikationen

Alzen G, Basedow J, Luedemann M, Berthold LD, Zimmer KP. Partial splenic embolization as an alternative to splenectomy in hypersplenism-single center experience in 16 years. *Klin Padiatr* 2010;222(6):368-373

Blum KS, Wiebking U, Rosenthal H. Spontane Gasbrandinfektion mit *Clostridium septicum*. *Röfo* 2010;182(6):529-531

Boethig D, Ernst F, Sarikouch S, Norozi K, Lotz J, Opherk JP, Meister M, Breyman T. Physical stress testing of bovine jugular veins using magnetic resonance imaging, echocardiography and electrical velocimetry. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;10(6):877-83; discussion 883

Dettmer S, Tschernig T, Galanski M, Pabst R, Rieck B. Teaching surgery, radiology and anatomy together: the mix enhances motivation and comprehension. *Surg Radiol Anat* 2010;32(8):791-795

Edelmann-Schäfer B, Berthold LD, Stracke H, Lührmann PM, Neuhäuser-Berthold M. Identifying Elderly Women with Osteoporosis by Spinal Dual x-ray Absorptiometry, Calcaneal Quantitative Ultrasound and Spinal Quantitative Computed Tomography: A Comparative Study. *Ultrasound Med Biol* 2010;37(1):29-36

Gösling T, Probst C, Länger F, Rosenthal H, Brunner U, Krettek C. Diagnostik und Therapie primärer Knochentumoren. *Chirurg* 2010;81(7):657-678, quiz 679-680

Gupta RT, Brady CM, Lotz J, Boll DT, Merkle EM. Dynamic MR imaging of the biliary system using hepatocyte-specific contrast agents. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195(2):405-413

Gutberlet M, Geier O, Stäb D, Ritter C, Beer M, Hahn D, Köstler H. SNR-optimized myocardial perfusion imaging using parallel acquisition for effective density-weighted saturation recovery imaging. *Magn Reson Imaging* 2010;28(3):341-350

Herold C, Reichelt A, Stieglitz LH, Dettmer S, Knobloch K, Lotz J, Vogt PM. MRI-Based Breast Volumetry-Evaluation of Three Different Software Solutions. *J Digit Imaging* 2010;23(5):603-610

Hesse E, Kluge G, Atfi A, Correa D, Haasper C, Berding G, Shin HO, Viering J, Langer F, Vogt PM, Krettek C, Jagodzinski M. Repair of a segmental long bone defect in human by implantation of a novel multiple disc graft. *Bone* 2010;46(5):1457-1463

Hüper K. Pulmonale Manifestation eines Morbus Crohn. *Radiologie up2date* 2010;10(2):95-97

Khaladj N, Rodt T, Peters S, Hagl C, Haverich A, Shrestha M. Liver and renal failure due to thrombus arising from intraaortic balloon pump. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2010;18(1):91

Kirchhoff T, Ruof J, Mittendorf T, Rihl M, Bernateck M, Mau W, Zeidler H, Schmidt RE, Merkesdal S. Cost of illness in rheumatoid arthritis in Germany in 1997-98 and 2002: cost drivers and cost savings. *Rheumatology (Oxford)* 2010;DOI: 10.1093/rheumatology/keq398

Miller S, Gutberlet M, Lotz J, Fischbach R, Barkhausen J. Die Arbeitsgemeinschaft Herz- und Gefäßdiagnostik stellt sich vor. *Röfo* 2010;182(11):943-946

Ringe KI, Gupta RT, Brady CM, Massey CM, Hahn A, Galanski M, Merkle EM, Lotz J. Respiratory-triggered three-dimensional T2-weighted MR cholangiography after injection of gadoxetate disodium: is it still reliable? *Radiology* 2010;255(2):451-458

Ringe KI, Husarik DB, Gupta RT, Boll DT, Merkle EM. Hepatobiliary transit times of gadoxetate disodium (Primovist((R))) for protocol optimization of comprehensive MR imaging of the biliary system-What is normal? *Eur J Radiol* 2010;DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.03.008

Ringe KI, Husarik DB, Sirlin CB, Merkle EM. Gadaxetate disodium-enhanced MRI of the liver: part 1, protocol optimization and lesion appearance in the noncirrhotic liver. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195(1):13-28

Ringe KI, Schirg E, Galanski M. Cleidocranial dysplasia (CCD) causing respiratory distress syndrome in a newborn infant. A case report. *Journal of Radiology Case Reports* 2010;4(4):9-12

Ringe KI, Waalkes S, Herrmann T, Galanski M, Rosenthal H. Transarterielle superselektive Coil-Embolisation zur Therapie des High-flow-Priapismus: Ein Fallbericht. *Urologe A* 2010;49(6):747-749

Rodt T, von Falck C, Dettmer S, Halter R, Maus R, Ask K, Kolb M, Gaudie J, Laenger F, Hoy L, Welte T, Galanski M, Maus UA, Borlak J. Micro-computed tomography of pulmonary fibrosis in mice induced by adenoviral gene transfer of biologically active transforming growth factor-beta1. *Respir Res* 2010;11(1):181

Schmitt R, Haller H, Lotz J. Intestinal radiopacities in chronic renal failure. *CMAJ* 2010;182(18):E856

Stephan M, Radicke A, Leutloff S, Schmiedl A, Pabst R, von Hörsten S, Dettmer S, Lotz J, Nave H. Dipeptidyl peptidase IV (DPP4)-deficiency attenuates diet-induced obesity in rats: possible implications for the hypothalamic neuropeptidergic system. *Behav Brain Res* 2011;216(2):712-718

Tutarel O, Meyer GP, Lotz J, Westhoff-Bleck M. Serial evaluation of the thoracic aorta in patients with a bicuspid aortic valve: A magnetic resonance angiography study. *Vasa* 2010;39(2):140-144

von Falck C, Galanski M, Shin HO. Informatics in radiology: sliding-thin-slab averaging for improved depiction of low-contrast lesions

with radiation dose savings at thin-section CT. *Radiographics* 2010;30(2):317-326

von Falck C, Meier S, Jördens S, King B, Galanski M, Shin HO. Semi-automated Segmentation of Pleural Effusions in MDCT Datasets. *Acad Radiol* 2010;17(7):841-848

Wech T, Gutberlet M, Greiser A, Stäb D, Ritter CO, Beer M, Hahn D, Köstler H. Hochaufgelöste funktionelle Herz-MR Bildgebung mithilfe dichtegewichteter Echtzeit-Datenaufnahme und einer Kombination von Compressed Sensing und paralleler Bildgebung in der Rekonstruktion. *Röfo* 2010;182(8):676-681

Westhoff-Bleck M, Girke S, Breymann T, Lotz J, Pertschy S, Tutarel O, Roentgen P, Bertram H, Wessel A, Schieffer B, Meyer GP. Pulmonary valve replacement in chronic pulmonary regurgitation in adults with congenital heart disease: Impact of preoperative QRS-duration and NT-proBNP levels on postoperative right ventricular function. *Int J Cardiol* 2010;DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.05.064

Winkler C, Hüper K, Wedekind AC, Rochlitzer S, Hartwig C, Müller M, Braun A, Krug N, Hohlfeld JM, Erpenbeck VJ. Surfactant protein D modulates pulmonary clearance of pollen starch granules. *Exp Lung Res* 2010;36(9):522-530

Übersichtsarbeiten

Ringe KI, Weidemann J, Ringe BP, Weismüller TJ. Advances in Biliary Imaging: CT and MR cholangiography. *AGH* 2010;1(2):1-9

Buchbeiträge, Monografien

Galanski M, Dettmer S, Keberle M, Opherk JP, Ringe K. Thoracic imaging : direct diagnosis in radiology. Stuttgart;New York, NY: Thieme, 2010. IX, 357 S. (Dx-direct!)

Abstracts

2010 wurden 26 Abstracts publiziert.

Promotionen

Golafshan, Zahra (Dr. med.): Messung der Streustrahlung bei Ein- und Mehrschicht-CT-Geräten.

Wissenschaftspreise

Rodt, T., von Falck, C., Halter, R., Shin, H.O., Ringe, K., Galanski, M., Borlak, J.: Mikro-CT basierte Region Growing Segmentation zur Verlaufsbeurteilung des multifokalen Adenocarcinoms der Lunge in SPC-raf transgenen Mäusen.

Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie

■ Direktor: Prof. Dr. Johann H. Karstens

Tel.: 0511/ 532-2574 • E-Mail: Karstens.JH@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/strahlentherapie.html

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, insbesondere bei Erkrankungen des ZNS.
- Strahlentherapie von Kindern im Rahmen von multizentrischen Studienkonzepten mit Entwicklung spezieller Bestrahlungstechniken.
- Überprüfung der Indikation und Einbringen von Patienten in eine Strahlentherapie mit Kohlenstoff-schwerionen oder Protonen.
- Teilnahme an klinischen Studien, wobei eine interdisziplinäre Absprache in zahlreichen regelmäßigen Tumorboards gewährleistet ist.

Ein wesentliches Anliegen der Klinik sind interdisziplinär abgestimmte multimodale Behandlungskonzepte, die bereits bei Diagnosestellung ein Zusammenwirken von Operation, Strahlentherapie und medikamentöser Tumorthherapie gewährleisten.

Forschungsprojekte

Prostatakarzinomen -Mutationsanalysen und Einfluss auf Entstehung und weiteren Krankheitsverlauf Ein interdisziplinäres und multizentrisches Forschungsvorhaben der Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie, der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und der Klinik für Urologie und Urologische Onkologie der MH Hannover sowie der Abteilung Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Göttingen

Entstehungsursachen des Prostatakarzinoms sind multifaktoriell; die genetischen Komponenten sind bislang nur sehr unvollständig erfasst. Bei unterschiedlichen epithelialen Tumoren konnten inzwischen verschiedene Einzelgenpolymorphismen identifiziert werden, die mit der Tumorgenese assoziiert sind und als unabhängige Risikofaktoren gelten können. Die hohe Prävalenz des Prostatakarzinoms in der Bevölkerung spiegelt den erheblichen sozialen und sozioökonomischen Einfluss dieser Erkrankung wider. Gerade hier würden unabhängige Risikofaktoren und prognostische Faktoren für unterschiedliche Krankheitsverläufe einen nicht unwesentlichen Gewinn für den einzelnen Patienten und die Gemeinschaft bringen. Langfristiges Ziel sind risikoadaptierte, individualisierte Vorsorgeuntersuchungen, um bei möglichst vielen Patienten frühzeitig eine geeignete kurativ ausgerichtete Therapie oder aber eine „active surveillance“ Strategie anbieten zu können. Ziel des Forschungsprojektes ist es, genetische Marker wie bestimmte Einzel-Nukleotid-Polymorphismen (Single nucleotide polymorphism, SNP) z.B. in Genen der Zellzyklusregulation zu identifizieren, die für die Entstehung eines Prostatakarzinoms oder einen bestimmten Erkrankungsverlauf wie beispielsweise eine lymphogene Metastasierung prädisponieren. Hierzu wird eine vergleichende molekulargenetische Analyse bestimmter prädisponierender SNP's in einer hospitalbezogenen Patientengruppe mit Prostatakarzinom durchgeführt. Patienten mit Prostatakarzinom wird in den teilnehmenden Kliniken eine Blutprobe entnommen werden, um daraus genomische DNA zu extrahieren und

entsprechend zu untersuchen. Die klinischen Daten der Patienten werden nach verschiedenen Kriterien (z.B. PSA-Wert, Erkrankungsalter, Familienanamnese, histologischer Differenzierungsmuster, klinischem Untersuchungsbefund und Grading) ausgewertet, um mögliche Unterschiede zu untersuchen. Die Ergebnisse der molekulargenetischen Analysen werden zusammen mit den klinischen Daten zur Evaluation einer möglichen molekularen Ursache für das Auftreten eines Prostatakarzinoms verglichen. Die Methodik dieser Analysen konnte bereits an Patienten mit einem Prostatakarzinom, die mit einer LDR-Brachytherapie behandelt wurden, etabliert werden. Die Prävalenz der entdeckten Varianten wird mit einem gesunden Bezugskollektiv freiwilliger anonymisierter Blutspender verglichen, um die mögliche Rolle dieser Genvarianten für die Prädisposition eines Prostatakarzinoms zu untersuchen.

■ Projektleitung: Meyer, A. (PD Dr.), Janssen, S. (Dr.); Kooperationspartner: Dörk-Bousset T. (Dr.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinik für Urologie und Urologische Onkologie, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Göttingen; Förderung: Rudolf-Bartling-Stiftung

Weitere Forschungsprojekte

Einfluß genetischer Veränderungen auf den weiteren Krankheitsverlauf von Pat. mit Mamma-Karzinom

■ Projektleitung: Meyer, A. (PD Dr.); Kooperationspartner: Dörk-Bousset, T. (Dr.), 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, A. (PD Dr.); Kooperationspartner: Dörk-Bousset, T. (Dr.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe; Klinik für Urologie und Urologische Onkologie, PRACTICAL, Konsortium; Förderung: EU

Untersuchung des Zusammenhangs genetischer Veränderungen und Ihrer gegenseitigen Assoziation auf das Erkrankungsrisiko verschiedener Tumor-Entitäten

■ Projektleitung: Bremer, M. (Prof. Dr.), Meyer, A. (PD Dr.); Kooperationspartner: Dörk-Bousset, T. (Dr.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe; COGS Konsortium; Förderung: EU

Gen-Polymorphismen und Erkrankungsrisiko für ein Mammakarzinom

■ Projektleitung: Bremer, M. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Dörk-Bousset, T. (Dr.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe; BCAC Konsortium; Förderung: EU

Zelluläre Mechanismen der Strahlensensibilität: Neue Ansatzpunkte für Prävention, Früherkennung und Therapie des Mammakarzinoms

■ Projektleitung: Bogdanova, N. (Dr.), Dörk-Bousset, T. (Dr.); Kooperationspartner: Park-Simon, T. (Prof. Dr.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe; Förderung: Claudia-von-Schilling-Stiftung

Etablierung eines Tiermodells zum akuten sekundären Lymphödem

■ Projektleitung: Bruns, F. (Dr.), Werner, M. (Dr.), Frühauf, J.; Kooperationspartner: Hadamitzky, C. (Dr.), PHW-Chirurgie, Pabst, R (Prof. Dr.), Sommer, T., Institut für Immunmorphologie, Meier, M. (Dr.), Kardiologie und Angiologie; Förderung: DFG

Genexpressions-Untersuchungen an Patienten mit Prostatakarzinomen unter Bestrahlung

■ Projektleitung: Meyer, A. (PD Dr.), Janssen, S. (Dr.); Kooperationspartner: Dörk-Bousset, T. (Dr.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Port, M. (Dr.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation; Klinik für Urologie und Urologische Onkologie; Förderung: Rudolf-Bartling-Stiftung

Intraoperative Teilbrustbestrahlung beim lokalbegrenzten niedrig-Risiko Mammakarzinom mittels Intra-beam

■ Projektleitung: Bremer, M. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Park-Simon, T. (Prof. Dr.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe; Förderung: Claudia-von-Schilling-Stiftung

Einfluss von Genpolymorphismen bei mit interstitieller Brachytherapie behandelten Prostatakarzinom-Patienten auf den weiteren Krankheitsverlauf

■ Projektleitung: Meyer A. (PD Dr.); Kooperationspartner: Dörk-Bousset, T. (Dr.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe; Klinik für Urologie und Urologische Onkologie; Förderung: Rudolf-Bartling-Stiftung

Phase III Trial on concurrent and adjuvant temozolomide chemotherapy in non-1p/19q deleted anaplastic glioma

■ Projektleitung: Bremer, M. (Prof. Dr.), Meyer, A. (PD Dr.); Kooperationspartner: Nakamura, M. (PD Dr.), Klinik für Neurochirurgie; Wiese, B. (Dr.), Klinik für Neurologie und Neurophysiologie Henriettenstiftung Hannover; CATNON Intergroup-Studie 26053-22054 EORTC; Förderung: EU durch EORTC

Induktion einer immunologischen Toleranz mittels Ganzkörperbestrahlung bei Lungentransplantation in einem tierexperimentellen Ansatz

■ Projektleitung: Karstens, J.H. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Strüber, M. (Prof. Dr.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie; Förderung: EU, DFG, Wirtschaft

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, M. (Prof. Dr.), Meyer, A. (PD Dr.); Kooperationspartner: Dickgreber, N. (Dr.), Klinik für Pneumologie; Förderung: Wirtschaft

Clinical Trial to assess the efficacy of the fixed combination product Tepilta® in the treatment of radiation-induced oesophagitis compared to its active ingredients oxetacain and antacids, and to placebo

■ Projektleitung: Bruns, F. (Dr.), Dahlke, S, Gerstein, J. (Dr.); Kooperationspartner: Phase III-Multicenter-Studie; Förderung: Wirtschaft

Klinische und epidemiologische Untersuchungen zum Lymphödem nach Tumortherapie

■ Projektleitung: Bruns, F. (Dr.), Gerstein, J. (Dr.); Kooperationspartner: Hadamitzky, C. (Dr.), PHW-Chirurgie

Einfluß von Bisphosphonaten und Bestrahlung auf Zelllinien vom Mamma- und Kopf-Hals-Karzinom

■ Projektleitung: Meyer, A. (PD Dr.); Kooperationspartner: Eckardt, A. (Prof. Dr. Dr.), Dörk-Bousset T. (Dr.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Treatment planning system and dose delivery accuracy in extracranial stereotactic radiotherapy with a custom-built thorax phantom

■ Projektleitung: Werner, M. (Dr.); Kooperationspartner: Dawod, T. (Ph.D.), Faculty of Medicine of Mansoura University, Egypt; Poppe, B. (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg

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, D. (Dr. Dr.); Kooperationspartner: Ding, X. (PD Dr. Dr.), Neuroradiologie, Ernst, G. (Dr.), Medizinische Psychologie

Untersuchung der strahlenbiologischen Eigenschaften der intraoperativen Bestrahlung mit niedrig-energetischen Röntgenstrahlen (Intrabeam) auf das Normalgewebe bei der Teilbrustbestrahlung des Mammakarzinoms einschließlich einer prospektiven Lebensqualitätsanalyse

■ Projektleitung: Bremer, M. (Prof. Dr.), Janssen, S. (Dr.), Steinmann, D. (Dr. Dr.); Kooperationspartner: Park-Simon, T. (Prof. Dr.), Dörk-Bousset, T. (Dr.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Hypofraktionierte bildgeführte Hochpräzisionsbestrahlung intrazerebral und am Körperstamm

■ Projektleitung: Bremer, M. (Prof. Dr.), Meyer, A. (PD Dr.), Janssen, S. (Dr.); Kooperationspartner: Golpon, H. (Dr.), Klinik für Pneumologie

Originalpublikationen

Blaut MA, Bogdanova NV, Bremer M, Karstens JH, Hillemanns P, Dörk T. TOPBP1 missense variant Arg309Cys and breast cancer in a German hospital-based case-control study. *J Negat Results Biomed* 2010;9:9

Bogdanova N, Antonenkova NN, Rogov YI, Karstens JH, Hillemanns P, Dörk T. High frequency and allele-specific differences of BRCA1 founder mutations in breast cancer and ovarian cancer patients from Belarus. *Clin Genet* 2010;78(4):364-372

Bogdanova N, Sokolenko AP, Iyevleva AG, Abysheva SN, Blaut M, Bremer M, Christiansen H, Rave-Fränk M, Dörk T, Imyanitov EN. PALB2 mutations in German and Russian patients with bilateral breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126(2):545-550

Bruns F, Janssen S, Laenger F, Dobbstein C, Meyer A. Extramedullary plasmocytoma: a rare case with bifocal manifestation at uncommon sites. *Anticancer Res* 2010;30(5):1779-1781

Büntzel J, Knolle U, Garayev A, Mücke R, Schäfer U, Kisters K, Schönekaes KG, Hunger R, Bruns F, Glatzel M, Micke O. Trace elements selenium and zinc as tumor markers in patients with advanced head and neck cancer. *Trace Elements and Electrolytes* 2010;27(4):246-249

Büntzel J, Micke O, Glatzel M, Schäfer U, Riesenbeck D, Kisters K, Bruns F, Schönekaes KG, Dawczynski H, Mücke R. Selenium substitution during radiotherapy in head and neck cancer. *Trace Elements and Electrolytes* 2010;27(4):235-239

Büntzel J, Micke O, Kisters K, Bruns F, Glatzel M, Schönekaes K, Kundt G, Schäfer U, Mücke R. Selenium substitution during radiotherapy of solid tumours - laboratory data from two observation studies in gynaecological and head and neck cancer patients. *Anticancer Res* 2010;30(5):1783-1786

Büntzel J, Riesenbeck D, Glatzel M, Berndt-Skorka R, Riedel T, Mücke R, Kisters K, Schönekaes KG, Schäfer U, Bruns F, Micke

O. Limited effects of selenium substitution in the prevention of radiation-associated toxicities. results of a randomized study in head and neck cancer patients. *Anticancer Res* 2010;30(5):1829-1832

Fletcher O, Johnson N, Dos Santos Silva I, Orr N, Ashworth A, Nevanlinna H, Heikkinen T, Aittomäki K, Blomqvist C, 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, Schürmann P, Waltes R, Bremer M, Dörk T, Devilee P, van Asperen CJ, Tollenaar RA, Seynaeve C, Hall P, Czene K, Humphreys K, Liu J, Ahmed S, Dunning AM, Maranian M, Pharoah PD, Chenevix-Trench G, for the kConFab Investigators and the AOCs Group, Beesley J, Bogdanova NV, Antonenkova NN, Zalutsky IV, Anton-Culver H, Ziogas A, Brauch H, Ko YD, Hamann U, for the GENICA Consortium, Fasching PA, Strick R, Ekici AB, Beckmann MW, Giles GG, Severi G, Baglietto L, English DR, Milne RL, Benitez J, Arias JI, Pita G, 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, Broeks A, Schmidt MK, van Leeuwen FE, Van't Veer LJ, Margolin S, Lindblom A, Humphreys MK, Morrison J, Platte R, Easton DF, Peto J, for the Breast Cancer Association Consortium. Missense Variants in ATM in 26,101 Breast Cancer Cases and 29,842 Controls. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(9):2143-2151

Heyd R, Seegenschmiedt MH, Rades D, Winkler C, Eich HT, Bruns F, Gosheger G, Willich N, Micke O, German Cooperative Group on Radiotherapy Benign Diseases (GCG-BD). The significance of radiation therapy for symptomatic vertebral hemangiomas (SVH). *Strahlenther Onkol* 2010;186(8):430-435

Janssen S, Baumgartner M, Bremer M, Warszawski A, Stieve M, Eckardt A, Karstens JH, Meyer A. Re-irradiation of head and neck cancer-impact of total dose on outcome. *Anticancer Res* 2010;30(9):3781-3786

Janssen S, Bernhards J, Anastasiadis AG, Bruns F. Solitary testicular metastasis from prostate cancer: a rare case of isolated recurrence after radical prostatectomy. *Anticancer Res* 2010;30(5):1747-1749

Janssen S, Meyer A, Vordermark D, Steinmann D. Strahlentherapie und Internet - Was können Patienten erwarten? Eine Homepage-Analyse strahlentherapeutischer Einrichtungen in Deutschland. *Strahlenther Onkol* 2010;186(12):700-704

Koestner W, Hapke M, Herbst J, Klein C, Welte K, Fruehauf J, Flatley A, Vignali DA, Hardtke-Wolenski M, Jaeckel E, Blazar BR, Sauer MG. PD-L1 blockade effectively restores strong graft-versus-leukemia effects without graft-versus-host-disease after delayed adoptive transfer of T cell receptor gene-engineered allogeneic CD8+ T cells. *Blood* 2011;117(3):1030-1041

Meisner J, Meyer A, Polivka B, Karstens JH, Bremer M. Outcome of moderately dosed radiosurgery for limited brain metastases. Report of a single-center experience. *Strahlenther Onkol* 2010;186(2):76-81

Muecke R, Schomburg L, Glatzel M, Berndt-Skorka R, Baaske D, Reichl B, Buentzel J, Kundt G, Prott FJ, Devries A, Stoll G, Kisters K, Bruns F, Schaefer U, Willich N, Micke O, German Working Group Trace Elements and Electrolytes in Oncology-AKTE. Multicenter, phase 3 trial comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(3):828-835

Seidel C, Janssen S, Karstens JH, Welte T, Morgan M, Ganser A, Grünwald V. Recall pneumonitis during systemic treatment with sunitinib. *Ann Oncol* 2010;21(10):2119-2120

Tromm E, Meyer A, Frühauf J, Bremer M. Partial-volume segmentation for dose optimization in whole-breast radiotherapy: a comparative dosimetric and clinical analysis. *Strahlenther Onkol* 2010;186(1):40-45

Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, Couch FJ, Nevanlinna H, Milne RL, Gaudet M, Schmidt MK, Broeks A, Cox A, Fasching PA, Hein R, Spurdle AB, Blows F, Driver K, Flesch-Janys D, Heinz J, Sinn P, Vrieling A, Heikkinen T, Aittomäki K, Heikkilä P, Blomqvist C, Lissowska J, Peplonska B, Chanock S, Figueroa J, Brinton L, Hall P, Czene K, Humphreys K, Darabi H, Liu J, Van't Veer LJ, van Leeuwen FE, Andrulis IL, Glendon G, Knight JA, Mulligan AM, O'Malley FP, Weerasooriya N, John EM, Beckmann MW, Hartmann A, Weibrecht SB, Wachter DL, Jud SM, Loehberg CR, Baglietto L, English DR, Giles GG, McLean CA, Severi G, Lambrechts D, Vandrope T, Weltens C, Paridaens R, Smeets A, Neven P, Wildiers H, Wang X, Olson JE, Cafourek V, Fredericksen Z, Kosel M, Vachon C, Cramp HE, Connley D, Cross SS, Balasubramanian SP, Reed MW, Dörk T, Bremer M, Meyer A, Karstens JH, Ay A, Park-Simon TW, Hillemanns P, Arias Perez JJ, Rodriguez PM, Zamora P, Benitez J, Ko YD, Fischer HP, Hamann U, Pesch B, Brüning T, Justenhoven C, Brauch H, Eccles DM, Tapper WJ, Gerty SM, Sawyer EJ, Tomlinson IP, Jones A, Kerin M, Miller N, McInerney N, Anton-Culver H, Ziogas A, Shen CY, Hsiung CN, Wu PE, Yang SL, Yu JC, Chen ST, Hsu GC, Haiman CA, Henderson BE, Le Marchand L, Kolonel LN, Lindblom A, Margolin S, Jakubowska A, Lubinski J, Huzarski T, Byrski T, Gorski B, Gronwald J,

Hoening MJ, Hollestelle A, van den Ouweland AM, Jager A, Krieger M, Tilanus-Linthorst MM, Collee M, Wang-Gohrke S, Pylkäs K, Jukkola-Vuorinen A, Mononen K, Grip M, Hirvikoski P, Winqvist R, Mannermaa A, Kosma VM, Kauppinen J, Kataja V, Auvinen P, Soini Y, Sironen R, Bojesen SE, Dymnes Orsted D, Kaur-Knudsen D, Flyger H, Nordestgaard BG, Holland H, Chenevix-Trench G, Manoukian S, Barile M, Radice P, Hankinson SE, Hunter DJ, Tamimi R, Sangrajrang S, Brennan P, McKay J, Odefrey F, Gaborieau V, Devilee P, Huijts PE, Tollenaar R, Seynaeve C, Dite GS, Apicella C, Hopper JL, Hammet F, Tsimiklis H, Smith LD, Southey MC, Humphreys MK, Easton D, Pharoah P, Sherman ME, Garcia-Closas M. Associations of Breast Cancer Risk Factors With Tumor Subtypes: A Pooled Analysis From the Breast Cancer Association Consortium Studies. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(3):250-263

Übersichtsarbeiten

Bremer M, Park-Simon TW, Karstens JH, Doerk-Bousset T, Hille U, Hillemanns P. Behandlungsoptimierung durch intraoperative Bestrahlung (IORT) beim Brustkrebs. *Journal Onkologie* 2010;10(8):398-402

Herausgeberschaften

Karstens JH, Janssen S, Werner M, Meyer A, Bruns F, Meier K, Bremer M. [Hrsg.]: *Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht: mit 124 Tabellen*. 5. aktual. und umgest. Aufl. Berlin: Lehmanns Media, 2010. 319 S.: Ill., graph. Darst. (Radioonkologie)

Abstracts

2010 wurden 31 Abstracts publiziert.

Promotionen

Deichmüller, Cordula (Dr. med.): *Ergebnisse der definitiven konformalen Perikutanbestrahlung beim lokal begrenzten Prostatakarzinom*.

Tromm, Elisabeth (Dr. med.): *Partial volume segmentation for dose optimisation in whole breast radiotherapy: a comparative dosimetric and clinical analysis*.

Meisner, Johanna (Dr. med.): *Outcome of moderately dosed radiosurgery for limited brain metastases: report of a single center experience*.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Karstens, J.H. (Prof. Dr.): Stellvertretender Obmann des DIN-Normenausschusses Radiologie / Strahlentherapie (NAR/AA 5/GA 15); Vorsitzender der Ärztlichen Stelle Niedersachsen / Bremen nach Strahlenschutzverordnung (Qualitätssicherung in Kliniken und Praxen für Strahlentherapie, basierend auf Vor-Ort-Begehungen); Vorstandsmitglied des Tumorzentrums der MHH; Mitglied der Ethikkommission der Ärztekammer Niedersachsen; Gutachtertätigkeit in DFG und weiteren Organisationen; Vorstandsarbeit in der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie; Mitarbeit im 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** (bis 31.12.2010)

■ **Direktor: Prof. Dr. Frank Bengel** (ab 01.01.2011)

Tel.: 0511 / 532-2577 • 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:

Herstellung von Radionuklid-Vektoren zur Darstellung und Funktionsbeschreibung biochemischer Prozesse sowie für die gezielte strahlenbiologische Hemmung in karzinogenen Prozessen. Hierzu werden am MHH Zyklotron kurzlebige Positronenstrahler hergestellt und mittels radiochemischer Methoden in organische Substrate für spezifische Stoffwechselprozesse eingebaut. Für einen gezielten therapeutischen Einsatz hat die Klinik die Möglichkeit, den für die Radionuklidtherapie vielversprechenden Alphastrahler At-211 mit Hilfe des 35 MeV-Zyklotrons herzustellen. Ein Schwerpunkt ist daher die Entwicklung von Behandlungsstrategien mit diesem Radionuklid.

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 Tumorvolumens 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 Hinblick auf eine Glioblastomtherapie am Menschen kommt neben einer systemischen Applikation 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 der Applikation ist dabei von entscheidender Bedeutung. Für die selektive Bindung von Astat-211 an Gliomzellen wurden 2 unterschiedliche Wege verfolgt.

A: 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 Gentransduktionvermittelten 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

einertransienten 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) koexpressieren, 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 genterapeutischen Maßnahme, weiter zu entwickeln.

Die stabil NIS-exprimierenden, Antibiotika-selektierten Gliomazellen DBTRG-NIS als positiv-Kontrollen zeigten einen um den Faktor 15 höheren Astat-Uptake, während nach LV-NIS.GFP Transduktion der Faktor 30 betrug. Mit Perchlorat konnte NIS spezifisch inhibiert werden. Die NIS-negativen Kontrollzellen DBTRG-pCI und LV-GFP wiesen erwartungsgemäß keinen spezifischen Astatuptake auf. Über den Säulenpaaren ist die korrespondierende NIS-Expression immunhistochemisch (rot) dargestellt.

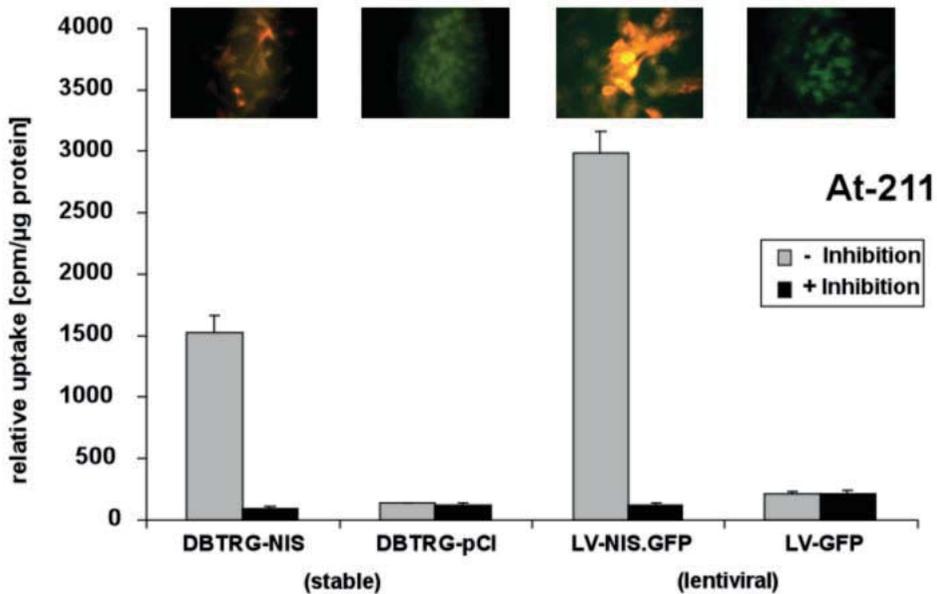


Abb.1: At-211 Uptake in den stabil NIS-exprimierenden DBTRG-Zellen (stable) und nach LV-Transduktion (lentiviral). Oben über den Säulen ergänzt die NIS-Expression NIS-Anti Alexa Fluor 546 550/570 (rot).

Die Beobachtung der NIS-Expression über einen längeren Zeitraum von 12 Wochen bestätigte die Vermutung, dass nach LV-Transduktion die funktionelle NIS-Aktivität auf einem hohem Niveau erhalten bleibt, während die NIS-Funktion in der non-viralen positiv-Kontrolle mit G418-Selektion nach etwa einem Monat langsam verloren geht. Nach transienter Transfektion war bereits nach 4 Wochen keine NIS-Funktion mehr nachweisbar. Ein *in vitro* Therapieversuch (Clonogener Assay) mit Astat zeigte, dass bereits bei geringen Aktivitätskonzentrationen des alpha-Strahlers von 10kBq/ml und NIS-Expression der Tumorzellen ein signifikantes Absterben >90% zu erkennen war. Ein vollständiges Absterben der NIS-positiven Zellen, aber auch bereits deutliche unspezifische Effekte fanden sich bei höheren Aktivitätskonzentrationen von 100kBq/ml. Der immunhistochemische Nachweis der Apoptoseinduktion nach Gabe von I-131 und At-211 ist in Abb. 2 dargestellt. In der jeweils oberen Zeile sieht man den GFP-Hintergrund nach viraler Transduktion in grün, in der jeweils unteren Zeile die Färbung der aktivierten Effektor-Caspase-3 in Rot (positiv nur bei At-211 1, 10 und 50 kBq/ml).

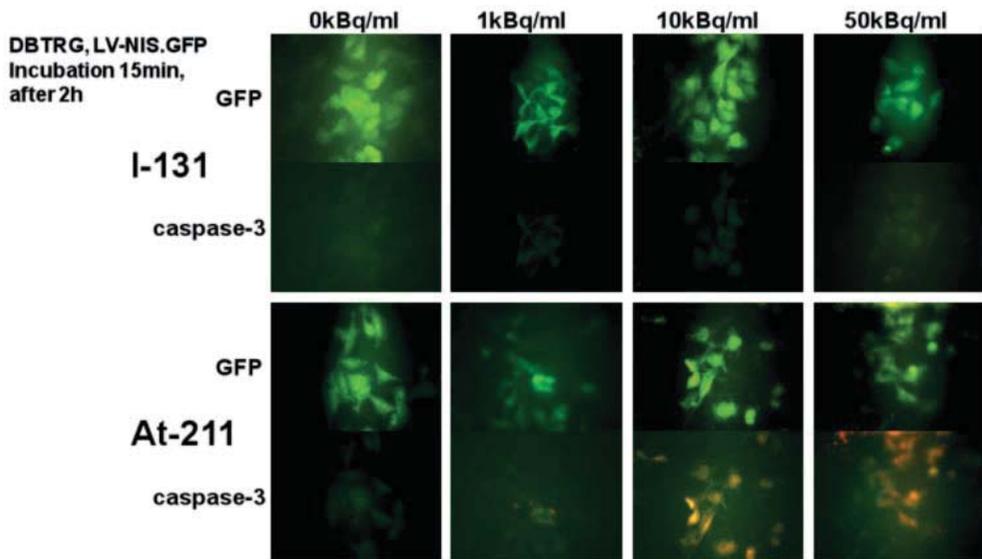


Abb. 2: Caspase-3-Aktivierung (rot) nach Therapie der Gliomzellen mit I-131 und At-211. Inkubation 15min, Färbung nach 2h mit Ak gegen aktivierte Caspase-3 Alexa Fluor 546.

Eine präklinische Studie in Kooperation mit der Klinik für Neurochirurgie (Dr. J. Mirzayan) und dem Institut für Radiologie der MHH (Dr. M. Meier) wurde bereits mit einem Tumormodell in der Nacktmaus (nu/nu-NMRI) mit humanen Gliomazellen (DBTRG) nach lentiviraler in vitro Transduktion (LV-GFP, LV-NIS.GFP) begonnen. Beide Tumorzellvarianten bilden nach intrazerebraler Injektion Hirntumore in der Maus (Abb. 3, MRT links) und zeigen einen raschen Progress mit letalem Ausgang nach ca. 2 Monaten. In der planaren Szintigraphie ist eine NIS-spezifische Tc-99m-Perchlorat-Anreicherung im LV-NIS.GFP-Tumor (Bild rechts oben, Tu) zu erkennen. Der NIS-negative Tumor (Bild rechts unten, Tu) zeigt keine Nuklidanreicherung. Physiologische Anreicherung in Schilddrüse (T), Magen (S) und Blase (B). Aufgrund der intensiven Tc-99m-Perchlorat-Anreicherung in den LV-NIS.GFP-Tumoren ist davon auszugehen, dass auch At-211 über den selben Transportweg die Bluthirnschranke überwinden und zu einer entsprechend erheblichen Strahlendosis im Tumor führen wird. Die Anreicherung in der Schilddrüse kann durch TSH-suppressive Gabe von SD-Hormon reduziert werden. Eine verbesserte Bildgebung mit Möglichkeit der Stoffwechselquantifizierung versprechen wir uns durch den Einsatz eines Kleintier-PET-CT mit I-124 als Positronenstrahler.

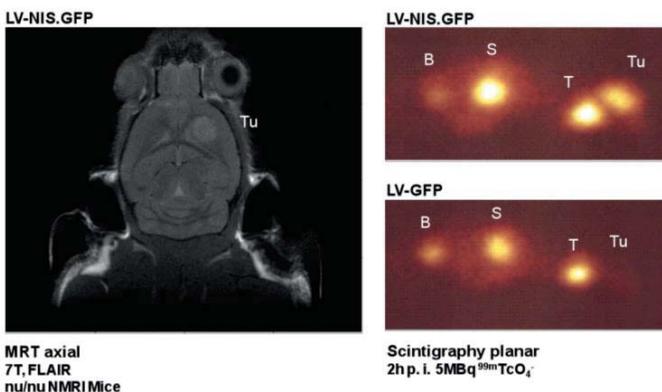


Abb. 3: links: Kleintier-MRT einer NMRI-Maus mit linksseitigem LV-NIS.GFP-Hirntumor; rechts: planare Szintigraphie mit Tc-99m-Perchlorat, oben LV-NIS.GFP-Hirntumor, unten LV-GFP-Hirntumor.

B: 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) und die Spezifität der Aufnahme dieser Verbindung in Gliomzellen belegt. In einem schnell wachsenden Ratten-Gliommodell ergab sich nach systemischer Applikation (i.v. Injektion) eine ca. 3-fach höhere Anreicherung im Tumor im Vergleich zu normalem Hirngewebe. Diese Relation hat sich über die Zeitdauer von 90 min nicht verändert (die Halbwertszeit von At-211 beträgt 7,2 h). Die Überlebenszeit von Ratten die systemisch mit p-At-211-Phenylalanin behandelt wurden verlängerte sich von 13 auf 15,4 Tage. Unter Berücksichtigung des hohen Proliferationsindex dieses Tumormodells ist die Verlängerung der Überlebenszeit von 13 auf 15,4 Tage als sehr erfolgversprechend anzusehen. Nach intratumoraler Applikation trat der überwiegende Teil der applizierten Aktivität in den systemischen Kreislauf über. Dieser Übertritt in den systemischen Kreislauf ist auf die hohe Vaskularisation der Tumoren und die gestörte Blut-Hirn-Schranke im Tumorgewebe zurückzuführen. Die Aktivitätsaufnahme im Tumor war jedoch bis zu 10 mal höher als nach systemischer Applikation. Dies wirkte sich in einer deutlich erhöhten Nekrose-Rate in den behandelten Tumoren aus, führte aber nicht zu einer gegenüber der systemischen Applikation erhöhten Überlebenszeit der behandelten Tiere. Parallel zu den systemischen und intratumoralen Injektionen wurde daher ein Modell entwickelt, das es erlaubt, das Wachstumsverhalten des Glioblastoms nach Resektion zu charakterisieren. Hierzu wurde der Tumor 10 Tage nach der Implantation der Tumorzellen reseziert. Kurz nach der Resektion konnten nur randständige Tumorzellen nachgewiesen werden, aus dem sich etwa zwei Wochen nach Resektion wieder ein solider Tumor entwickelte. (Abb 4).

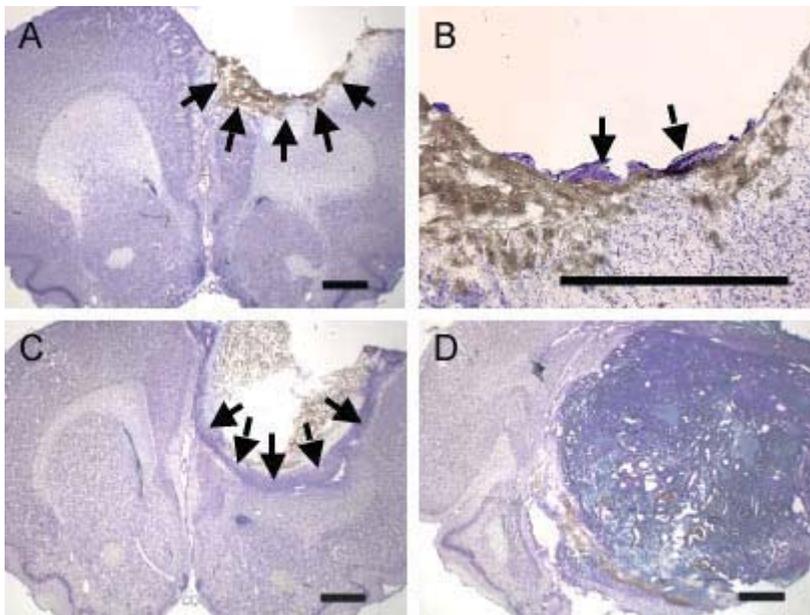


Abb. 4: Wachstum der Glioblastomzellen nach Resektion des Tumors. Die Photographien zeigen histologische Hirnschnitte der resezierten Tumoren einen Tag nach Resektion (A). Die Pfeile markieren den Randbereich der Resektionshöhle. In der Vergrößerung (B) sind vitale Tumorzellen in kleinen Zellverbänden zu erkennen (Pfeile). Eine Woche nach der Resektion (C) ist im Randbereich der Resektionshöhle bereits Tumor nachgewachsen (Pfeile) und nach 2-wöchiger Wachstumsphase nach Resektion (D) ist wieder ein solider großer Tumor zu sehen. Kalibrierbalken 1000µm.

Zusätzlich zu diesem Resektionsmodell wurde in einem weiteren Vorversuch getestet, ob über ein implantiertes Führungsrohr die Mikroinjektion von 211-At-Phe direkt in den Tumor erfolgen kann. Auch hier zeigte sich, dass das Tumorwachstum nach Implantation des Führungsrohres vergleichbar mit dem ist, wenn nur die Tumorzellen injiziert werden (Abbildung 5).



Abb. 5: Die Fotografie zeigt das Wachstum der BT4CA-Zellen nach Implantation bei gleichzeitiger Implantation eines Führungsrohres (oberer Pfeil) mit Stichkanal der Injektionskanüle (unterer Pfeil).

Ziel der weiteren Arbeiten ist es, das Rezidiv Wachstum durch Behandlung der Resektionshöhle mit 211-At-Phe zu hemmen.

■ Projektleitung: Knapp, Wolfram H. (Prof. Dr. med.), MHH-Nuklearmedizin; Kooperationspartner: At-211-Phenylalanin: Meyer, Geerd-J. (Prof. Dr. rer. nat.), MHH-Nuklearmedizin; Ratten Gliom-Modell: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med), Makoto Nakamura, (PD Dr. med.), Kerstin Schwabe, (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik für Neurochirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover; 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: EU (Health 2007), FP7 Health -F2-2004-201962 (TARCC)

Weitere Forschungsprojekte

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.), FZD, Aussenstelle Leipzig; Förderung: Wirtschaft: QSA-Global, Braunschweig (jetzt Nuklitec, Eckert & Ziegler AG)

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 fortgeschrittenen 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: A. Franzke, Hämatookologie, MHH; 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: Schering, Bayer Vital, Berlin/Leverkusen

PET/CT: Konstanzprüfung

■ Projektleitung: Geworski, Lilly (PD, Dr. rer. hum. biol.), Nuklearmedizin; Kooperationspartner: Unikliniken Bad Oeynhausen, Freiburg, Charité Berlin; Förderung: Siemens, Philips, GE; und DIN NAR-AA3

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. (Prof. Dr. med.), Psychosomatik Universitätsklinik Ulm; 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.), Hämatookologie, MHH; Förderung: Wirtschaft

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, K. (Prof. Dr. med.), Psychiatrie, MHH; Förderung: Wirtschaft

Cerebrale Mikroglia-Aktivierung bei Hepatitis-C-Virus-Re-Infektion nach Leber-Transplantation.

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Nuklearmedizin; Kooperationspartner: Weissenborn K, (Prof. Dr. med), Neurologie, C. Strassburg, Gastroenterologie; Förderung: IFB Transplantation

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: Lim H., Lenarz T., Hals-Nasen-Ohrenklinik, MHH

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, K. (Prof. Dr. med.), Neurologie, MHH, Boellaard, R., Nuklearmedizin Uniklinik Amsterdam

Prospektive, randomisierte, doppelblinde, crossover Langzeitstudie zur klinischen Wirksamkeit der bilateralen pallidalen und thalamischen tiefen Hirnstimulation bei therapierefraktärem Tourette-Syndrom.

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Nuklearmedizin; Kooperationspartner: Müller-Vahl, K. (Prof. Dr. med.), Psychiatrie, H. Capelle, J Krauss, Neurochirurgie, C. Schrader, Neurologie, MHH

[18F]-Fluorid-PET Untersuchung der Heilung segmentaler Defekte langer Röhrenknochen durch Implantation neuartiger Knochenersatzmaterialien

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Nuklearmedizin; Kooperationspartner: M. Jagodzinski, T. Gösling, Unfallchirurgie, MHH

Originalpublikationen

Berding G, Geisler S, Melter M, Marquardt P, Lühr A, Scheller F, Knoop BO, Pfister ED, Pape L, Bischoff L, Knapp WH, Ehrich JH. Estimation of glomerular filtration rate in liver-transplanted children: comparison of simplified procedures using 51Cr-EDTA and endogenous markers with Sapirstein's method as a reference standard. *Pediatr Transplant* 2010;14(6):786-795

Birowo P, Uckert S, Kedia GT, Sonnenberg JE, Sandner P, Thon WF, Scheller F, Rahardjo D, Kuczyk MA. Exposure of Human Seminal Vesicle Tissue to Phosphodiesterase (PDE) Inhibitors Antagonizes the Contraction Induced by Norepinephrine and Increases Production of Cyclic Nucleotides. *Urology* 2010;76(6):1518.e1-6

Derlin T, Afzal W, Wilke F, Apostolova I, Klutmann S, Meyer PT, Buhmann C, Hesse S, Buchert R. IBZM SPECT and FDG PET in the differential diagnosis of Parkinsonian syndromes: comparison with respect to inter-rater agreement. *Nuklearmedizin* 2010;49(4):139-147

Freundenberg LS, Jentzen W, Petrich T, Frömke C, Marlowe RJ, Heusner T, Brandau W, Knapp WH, Bockisch A. Lesion dose in differentiated thyroid carcinoma metastases after rhTSH or thyroid hormone withdrawal: (124I) PET/CT dosimetric comparisons. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(12):2267-2276

Geworski L, Schaefer A, Knoop BO, Pinkert J, Plotkin M, Kirsch CM. Physical aspects of scintigraphy-based dosimetry for nuclear medicine therapy. *Nuklearmedizin* 2010;49(3):85-95

Goldbecker A, Buchert R, Berding G, Bokemeyer M, Lichtiginghagen R, Wilke F, Ahl B, Weissenborn K. Blood-brain barrier permeability for ammonia in patients with different grades of liver fibrosis is not different from healthy controls. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010;30(7):1384-1393

Hesse E, Kluge G, Atfi A, Correa D, Haasper C, Berding G, Shin HO, Viering J, Langer F, Vogt PM, Krettek C, Jagodzinski M. Repair of a segmental long bone defect in human by implantation of a novel multiple disc graft. *Bone* 2010;46(5):1457-1463

Meyer GJ, Walte A, Sriyapureddy SR, Grote M, Krull D, Korkmaz Z, Knapp WH. Synthesis and analysis of 2-[211At]-L-phenylalanine and 4-[211At]-L-phenylalanine and their uptake in human glioma cell

cultures in-vitro. *Appl Radiat Isot* 2010;68(6):1060-1065

Müller S, Poehnert D, Müller JA, Scheumann GW, Koch M, Lück R. Regulatory T cells in peripheral blood, lymph node, and thyroid tissue in patients with medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2010;34(7):1481-1487

Petrich T, Korkmaz Z, Krull D, Frömke C, Meyer GJ, Knapp WH. In vitro experimental (211)At-anti-CD33 antibody therapy of leukaemia cells overcomes cellular resistance seen in vivo against gemtuzumab ozogamicin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(5):851-861

Plotkin M, Blechschmidt C, Auf G, Nyuyki F, Geworski L, Denecke T, Brenner W, Stockhammer F. Comparison of F-18 FET-PET with F-18 FDG-PET for biopsy planning of non-contrast-enhancing gliomas. *Eur Radiol* 2010;20(10):2496-2502

Roskosch A, Lewandowski J, Bergmann R, Wilke F, Brenner W, Buchert R. Identification of transport processes in bioirrigated muddy sediments by [18F]fluoride PET (Positron Emission Tomography). *Appl Radiat Isot* 2010;68(6):1094-1097

Wenzel F, Young S, Wilke F, Apostolova I, Arlt S, Jahn H, Thiele F, Buchert R. B-spline-based stereotactical normalization of brain FDG PET scans in suspected neurodegenerative disease: impact on voxel-based statistical single-subject analysis. *Neuroimage* 2010;50(3):994-1003

Abstracts

2010 wurden 28 Abstracts publiziert.

Promotionen

Walte, Almut (Dr. hum. biol.): At-211 in der molekular-zielgerichteten Radiotherapie - Untersuchung von astatierten, tumoraffinen Vektoren.

Wissenschaftspreise

Walte, Almut (Dr. hum. biol.): Dissertationspreis „Tumorforschung“ der Freundesgesellschaft der MHH e.V.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Knapp, Wolfram H. (Prof. Dr. med.): Präsident der European Association of Nuclear Medicine; Vorsitzender des Aufsichtsrats

des Universitätsklinikums Leipzig; Mitglied des Scientific Advisory Boards des Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.; Stellvertretender Senator der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina.

Berding, Georg (Prof. Dr. med.): Gutachtertätigkeiten: 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; Gutachtertätigkeiten: Journal Nuclear Medicine; Eur. Journal Nuclear Medicine and Molecular Imaging; Journal of Bioconjugate Chemistry; Journal of Applied Radiation and Isotopes.

Geworski, Lilli (Prof. Dr. hum. biol.): Mitglied im DIN Normenausschuss Radiologie AA3; Gutachtertätigkeiten: Nuklearmedizin, Schattauer Verlag; Z. Med. Physik; Eur. Journal Nuclear Medicine and Molecular Imaging.

Klinik für Neurochirurgie

■ Direktor: Prof. Dr. Joachim K. Krauss

Tel.: 0511 / 532-2862 • E-Mail: krauss.joachim@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/neurochirurgie.html

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, psychiatrischen Erkrankungen und bei neuropathischen Schmerzsyndromen durchgeführt. Diese umfassen unter anderem die Entwicklung von Behandlungsalgorithmen für die multifokale tiefe Hirnstimulation bei seltenen Bewegungsstörungen und bei der Tourette Erkrankung. Experimentelle Arbeiten umfassen intraoperative Mikroelektrodenableitungen aus den Basalganglien und dem Thalamus, sowie die Aufzeichnung von lokalen Feldpotentialen über externalisierte Elektroden bei spezifischen motorischen Paradigmen.

Der Schwerpunkt der tierexperimentellen Forschung liegt auf der Translation klinischer Fragestellungen. Dies beinhaltet Studien zur tiefen Hirnstimulation bei Tiermodellen für Bewegungsstörungen und neuropsychiatrischen Erkrankungen, die verhaltensbiologisch, pharmakologisch und neuroanatomisch charakterisiert werden. Zudem werden Studien zur Effektivität von oberflächlicher und intrakortikaler elektrischer Stimulation des primären visuellen Kortex durchgeführt. Ein weiterer Schwerpunkt ist die neuroonkologische Forschung mit heterolog implantierten Tumoren aus Primärzellen humaner hirneigener Tumoren, sowie mit Tumorzelllinien.

Im Verbundzentrum für Biokompatibilität und Implantatimmunologie - CrossBIT - leitet die Neurochirurgische Klinik den Querschnittsbereich „Elektrophysiologie“. Hier werden Elektroden entwickelt und tierexperimentell getestet, die dauerhafte, medizinisch sichere, räumlich hoch auflösende elektrophysiologische Messungen und Stimulationen im zentralen Nervensystem ermöglichen. Solche Elektroden sind bei neuroelektrischen Schnittstellen, wie zentralen Hörprothesen oder Motorprothesen, erforderlich.

Forschungsprojekte

Schädigungen des Kleinhirnwurms bei juvenilen Ratten: Auswirkungen auf Kommunikation, Sozialverhalten, Motivation und Motorik

Im Kindesalter treten Tumore in der hinteren Schädelgrube häufiger in der Mittellinie auf. Durch den Einsatz moderner mikrochirurgischer Resektionstechniken hat sich die Überlebensdauer dieser Kinder stark verbessert, wodurch deren Lebensqualität stärker in den Vordergrund rückt. Zur chirurgischen Entfernung von Tumoren in der hinteren Schädelgrube werden prinzipiell zwei Zugänge verwendet – der transvermale Zugang mit Spaltung des Kleinhirnwurms, oder als Alternative der teloveläre Zugang ohne eine solche Spaltung. Hierbei bleibt unklar, welche Auswirkungen ein transversaler Zugang auf die spätere kognitive und motorische Entwicklung der Kinder hat, und welche Anteile des Kleinhirnwurms dabei ursächlich eine Rolle spielen.

Insbesondere der cerebelläre Mutismus ist eine bis heute ungeklärte Problematik nach Kleinhirnwurmläsionen. Hierbei handelt es sich um eine auf den ersten Blick meist transiente Komplikation nach Entfernung von Kleinhirntumoren, die mit vorübergehender „Stummheit“ bei erhaltener Vigilanz, sowie Antriebslosigkeit und der Unfähigkeit auf soziale

Reize adäquat zu reagieren gekennzeichnet ist. Meist bilden sich diese Symptome nach mehreren Tagen bis Wochen zurück. Neuere Arbeiten haben allerdings gezeigt, dass Spätfolgen, insbesondere im neuropsychiatrischen Bereich, bei Langzeitüberlebenden nachweisbar sind. Einzelne Fallberichte beschreiben einen solchen Symptomkomplex auch nach Operationen im Erwachsenenalter.

Das mit dem Symptomenkomplex des Mutismus nach Wurmspaltung verbundene anatomische Korrelat, insbesondere bezüglich der oropharyngealen Apraxie, bleibt bis heute unklar. Neben dem transvermalen Zugang, der üblicherweise zur chirurgischen Entfernung von Tumoren in der hinteren Schädelgrube angewandt wird, kann alternativ der teloveläre Zugang ohne Spaltung des Kleinhirnwurms angewandt werden, der nahezu ausschließlich in der Neurochirurgischen Klinik der MHH angewandt wird. Dieser erhält die Integrität der Kleinhirnwurmstrukturen, ist aber neurochirurgisch aufwendiger. Auch wenn dieser Zugang im Hinblick auf die Langzeitfolgen schonender erscheint, konnte der Nachweis dafür bisher noch nicht erbracht werden.

Verschiedene Arbeiten zeigen, dass bereits kleine Läsionen während früher Phasen der Entwicklung aufgrund der fortlaufenden Vernetzung des reifenden Gehirns zu Veränderungen von Konnektivitäten führen, die andere Verhaltensdefizite hervorrufen als Schäden zu einem späteren Zeitpunkt. Entwicklungsstörungen des Kleinhirnwurms werden beispielsweise mit dem Autismus, einer Entwicklungsstörung mit sozialen und emotionalen Störungen, in Zusammenhang gebracht. Hierbei wird eine Hypoplasie des Kleinhirnwurms beobachtet, die im posterioren Bereich ausgeprägter ist als im anterioren Bereich.

Bei der adulten Ratte wurden bereits motorische und kognitive Defizite nach einer Spaltung des Kleinhirnwurms beschrieben. Im Gegensatz zu den humanen Operationen können tierexperimentell gezielte Schäden des Kleinhirnwurms erzeugt werden, also einmal die vollständige Entfernung oder Durchtrennung des Kleinhirnwurms, aber auch die gezielte Durchtrennung von Anteilen des Kleinhirnwurms durch einen stereotaktischen Eingriff mit anschließender histologischer Kontrolle. Dabei entspricht das Entwicklungsstadium der Ratte am Ende der zweiten Lebenswoche (PNT 14) in etwa dem Entwicklungsstadium des Kindes im Alter von 6,5 Jahren, also dem Alter, in dem Gehirntumore in der hinteren Schädelgrube am häufigsten auftreten.

In Hinblick auf eine mögliche tierexperimentelle Untersuchung des Mutismus nach Spaltung des Kleinhirnwurms ist interessant, dass Lautäußerungen von Ratten zunehmend Gegenstand experimenteller Untersuchungen sind. Dabei konnte gezeigt werden, dass Lautäußerungen im Bereich von 50 000 Hz einen positiven emotionalen Status repräsentieren und appetitives Verhalten hervorrufen, während der Frequenzbereich um 22 000 Hz einem negativen emotionalen Status entspricht und Angstverhalten repräsentiert. Laute dieser Frequenz werden beispielsweise von Ratten, die von ihrer Gruppe getrennt werden, abgegeben. Daneben zeigen Ratten während ihrer Entwicklung ein ausgeprägtes Spielverhalten. Dieses kann mit Hilfe von immer wiederkehrenden Spielsequenzen, wie Spielaufforderungen oder Scheinangriffe, sowie der Art und Anzahl der Unterwerfungs- oder Überlegenheitsrituale quantitativ ausgewertet werden. Zudem zeigen Ratten, wenn Sie für einige Zeit von der Gruppe getrennt werden, einen ausgeprägten Antrieb, sich einem sozialen Partner zu nähern. Zuletzt kann das Motivationsverhalten der Ratten in verschiedenen operanten Paradigmen in der Skinner-Box getestet werden. Hierbei muss die Ratte für Belohnungspellets verschiedene Aufgaben erledigen.

Ziel dieses Vorhabens ist die Untersuchung der Auswirkungen von Läsionen verschiedener Anteile des Kleinhirnwurms bei juvenilen Ratten auf die postoperativen kommunikativen, sozialen und motorischen Verhaltensleistungen. Hierzu sollen bei 14 Tage alten Ratten die Faserverbindungen des Kleinhirnwurms durch einen Längsschnitt in der Mittellinie vollständig getrennt werden. In einem nachfolgenden Schritt soll eine partielle Durchtrennung des anterioren oder posterioren Wurmanteils durchgeführt werden. Postoperativ werden bei den Ratten dann das soziale Spielverhalten, das Sozialverhalten gegenüber einer adulten Ratte, Lautäußerungen nach Entfernen aus der Gruppe,

sowie das annähernde Verhalten auf eine Schallquelle mit „Rufen“ von Sozialpartnern untersucht. Zusätzlich soll das Belohnungslernen (Skinnerbox) und das motorische Verhalten (Aktivitätsbox, Rotorod) untersucht werden.

Durch diese Untersuchungen erhoffen wir uns nicht nur Erkenntnisse zur optimalen Strategie bei der Entfernung von Tumoren der hinteren Schädelgrube, sondern auch zur Entwicklung des Autismus im Allgemeinen.

■ Projektleitung: Hermann, Elvis (Dr.), Al-Afif, Shadi, Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.); Förderung: Fördermittel der Stiftung Neurochirurgische Forschung an Dr. E.J. Hermann

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

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: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.); Förderung: Mietke, Potsdam

MRT-Sicherheit des programmierbaren Shuntassistenten proSA, experimentelle in vivo-Untersuchung

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.); Förderung: Mietke, Potsdam

MRT-Sicherheit des programmierbaren Shuntassistenten proSA, experimentelle in vivo-Untersuchung

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.); Förderung: Mietke, Potsdam

GLP-1 CellBeads for the treatment of stroke patients with space occupying intracerebral hemorrhage

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Nakamura, Makoto (PD Dr. med.), Capelle, Hans-Holger (Dr. med.), Lang, Josef (Dr.), Hermann, Elvis (Dr.), Aumüller, Michele, Choumin, Florence; Förderung: CellMed AG

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.); Förderung: HiLF MHH 2009

Effect of deep brain stimulation in rats selectively bred for deficient prepulse inhibition, an endophenotype for Tourette's syndrome

■ Projektleitung: Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.), Alam, Mesbah (Dr. rer. nat.), Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.);
Förderung: Research Grant of the TSA Research Award Program

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

Schädigungen des Kleinhirnwurms bei juvenilen Ratten: Auswirkungen auf Kommunikation, Sozialverhalten, Motivation und Motorik

■ Projektleitung: Hermann, Elvis (Dr.), Al-Afif, Shadi, Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.);
Förderung: Stiftung Neurochirurgische Forschung

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.), beteiligte 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.), beteiligte Mitarbeiter: Hong, Bujung;
Förderung: Stiftung Tumorforschung Kopf-Hals

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.), beteiligte Mitarbeiter: Friedrich, Sabrina (Doktorandin), Borrmann, Nadine (Doktorandin); Kooperationspartner: Meyer, Geerd-J. (Prof. Dr. rer. nat.) - Nuklearmedizin MHH; Förderung: EU- FP7: Health -F2-2007-201962 (Targeting alpha-particle emitting radionuclides to combat cancer.TARCC)

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: Berding, Georg (Prof. Dr.), Nuklearmedizin, Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr.), Psychatrie, Schrader, Christoph (Dr.), Neurologie

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.), Kühn, A. (Prof. Dr.), Mesbah, Alam (Dr. rer. nat.)

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.), Nakamura, Makoto (PD Dr. med.), Hong, Bujung, Montibeller, Guilherme, Raab, Peter (Dr.), Scheinichen, Dirk (Prof. Dr.), Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.)

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, Schwabe K, Krauss JK. The pedunclopontine nucleus area: critical evaluation of interspecies differences relevant for its use as a target for deep brain stimulation. *Brain* 2011;134(Pt 1):11-23

Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, Elia AE, Elibol B, Filippini G, Gasser T, Krauss JK, Nardocci N, Newton A, Valls-Sole J. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol* 2011;18(1):5-18

Allert N, Kelm D, Blahak C, Capelle HH, Krauss JK. Stuttering induced by thalamic deep brain stimulation for dystonia. *J Neural Transm* 2010;117(5):617-620

Blahak C, Capelle HH, Bazner H, Kinfe T, Hennerici MG, Krauss JK. Less Is More: Adaptation of Voltage after Battery Replacement in Deep Brain Stimulation for Dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg* 2010;88(5):311-314

Capelle HH, Blahak C, Schrader C, Baezner H, Kinfe TM, Herzog J, Dengler R, Krauss JK. Chronic deep brain stimulation in patients with tardive dystonia without a history of major psychosis. *Mov Disord* 2010;25(10):1477-1481

Capelle HH, Brandis A, Tschan CA, Krauss JK. Treatment of recurrent trigeminal neuralgia due to Teflon granuloma. *J Headache Pain* 2010;11(4):339-344

Capelle HH, Schrader C, Blahak C, Fogel W, Kinfe TM, Baezner H, Krauss JK. Deep brain stimulation for camptocormia in dystonia and Parkinson's disease. *J Neurol* 2011;258(1):96-103

Ebnet J, Nakamura M, Lorenz M, Bektas H, Krauss JK. An errant bowel. *Lancet* 2010;376(9746):1116

Ghaemi K, Mirzayan MJ, Krauss JK. Interdural Epidermoid of the Cavernous Sinus. *Cen Eur Neurosurg* 2010;71(3):155-156

Goetz F, Lanfermann H, Nakamura M, Krauss JK, Hong B. Life-Threatening Hemorrhage From a Traumatic Aneurysm of the Posterior Meningeal Artery: Treatment with Coil Embolization. *Cen Eur Neurosurg* 2010;DOI: 10.1055/s-0030-1253347

Hartmann C, Peter C, Hermann E, Ure B, Sedlacek L, Hansen G, Bohnhorst B. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* ventriculitis in a newborn with combined intravenous and intraventricular chloramphenicol. *J Med Microbiol* 2010;59(Pt 11):1371-1374

Hong B, Hermann EJ, Hollwitz B, Klein R, Agaronjan A, Krauss JK. Primary meningeal sarcoma with leiomyoblastic differentiation complicating pregnancy. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112(6):516-519

Hong B, Hermann EJ, Klein R, Krauss JK, Nakamura M. Surgical resection of osteolytic calvarial lesions: Clinicopathological features. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112(10):865-869

Hong B, Nakamura M, Brandis A, Becker H, Krauss JK. Spinal metastasis of papillary tumor of the pineal region. *Clin Neurol Neurosurg* 2011;113(3):235-238

Jungnickel J, Kalve I, Reimers L, Nobre A, Wesemann M, Ratzka A, Halfer N, Lindemann C, Schwabe K, Tollner K, Gemert M, Grothe C. Topology of intrastriatal dopaminergic grafts determines functional and emotional outcome in neurotoxin-lesioned rats. *Behav Brain Res* 2010;216(1):129-135

Krauss JK. Surgical treatment of dystonia. *Eur J Neurol* 2010;17 Suppl 1:97-101

Krishnan KG, Schackert G, Seifert V. Outcomes of microvascular facial reanimation using masseteric innervation in patients with long-standing facial palsy resulting from cured brainstem lesions. *Neurosurgery* 2010;67(3):663-74; discussion 674

Mirzayan MJ, Luetjens G, Borremans JJ, Regel JP, Krauss JK. Extended long-term (> 5 years) outcome of cerebrospinal fluid shunting in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2010;67(2):295-301

Mohammad-Khani S, Otremba B, Klein R, Capelle HH, Logemann F, Bange FC, Schmidt RE, Stoll M. A Fatal Case of AIDS-defining Meningoencephalitis by *C. neoformans*, Sensitive to Antifungal Therapy. *Eur J Med Res* 2010;15(11):504-506

Nager W, Münte TF, Marco-Pallares J, Heldmann M, Dengler R, Capelle HH, Lütjens G, Krauss JK. Beta-oscillations in the posterior hypothalamus are associated with spontaneous cluster headache attack. *J Neurol* 2010;257(10):1743-1744

Nakamura M, Krauss JK. Aktuelle Entwicklungen regenerativer Verfahren: Nervus facialis (Gesichtsnerv) und Nervus cochlearis (Hörnerv). *VAN-Rundbrief* 2010;(2)

Oliveira-Ferreira AI, Milakara D, Alam M, Jorks D, Major S, Hartings JA, Lückl J, Martus P, Graf R, Dohmen C, Bohner G, Woitzik J, Dreier JP, COSBID study group. Experimental and preliminary clinical evidence of an ischemic zone with prolonged negative DC shifts surrounded by a normally perfused tissue belt with persistent electrocorticographic depression. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010;30(8):1504-1519

Petermann A, Haase D, Wetzel A, Balavenkatraman KK, Tenev T, Gührs KH, Friedrich S, Nakamura M, Mawrin C, Böhmer FD. Loss of the Protein-Tyrosine Phosphatase DEP-1/PTPRJ Drives Meningioma Cell Motility. *Brain Pathol* 2010;DOI: 10.1111/j.1750-3639.2010.00464.x

Rauch F, Schwabe K, Krauss JK. Effect of deep brain stimulation in the pedunculopontine nucleus on motor function in the rat 6-hydroxydopamine Parkinson model. *Behav Brain Res* 2010;210(1):46-53

Sprung C, Schlosser HG, Lemcke J, Meier U, Messing-Jünger M, Trost HA, Weber F, Schul C, Rohde V, Ludwig HC, Höpfner J, Sepehri A, Mirzayan MJ, Krauss JK. The adjustable proGAV shunt: a prospective safety and reliability multicenter study. *Neurosurgery* 2010;66(3):465-474

Tschan CA, Hermann EJ, Wagner W, Krauss JK, Oertel JM. Waterjet dissection in pediatric cranioplasty. *J Neurosurg Pediatr* 2010;5(3):243-249

Tschan CA, Keiner D, Müller HD, Schwabe K, Gaab MR, Krauss JK, Sommer C, Oertel J. Waterjet dissection of peripheral nerves: an experimental study of the sciatic nerve of rats. *Neurosurgery* 2010;67(2 Suppl Operative):368-376

Tschan CA, Tschan K, Krauss JK, Oertel J. New applicator improves waterjet dissection quality. *Br J Neurosurg* 2010;24(6):641-647

Voges J, Krauss JK. Neurochirurgische und technische Aspekte der tiefen Hirnstimulation. *Nervenarzt* 2010;81(6):702-710

Witt L, Osthaus WA, Bünte C, Teich N, Hermann EJ, Kaske M, Koppert W, Sümpelmann R. A novel isotonic-balanced electrolyte solution with 1% glucose for perioperative fluid management in

children- an animal experimental preauthorization study. *Paediatr Anaesth* 2010;20(8):734-740

Younes WM, Capelle HH, Krauss JK. Microvascular decompression of the anterior inferior cerebellar artery for intermediate nerve neuralgia. *Stereotact Funct Neurosurg* 2010;88(3):193-195

Übersichtsarbeiten

Krishnan KG. Endoscopic Decompression of the Tarsal Tunnel. *Techniques in Foot & Ankle Surgery* 2010;9(2):52-57

Buchbeiträge, Monografien

Gläser S, Nakamura M, van Velthoven V. Hämangioblastome des Zentralnervensystems. In: Neumann HP. [Hrsg.]: Von Hippel-Lindau: eine patientenorientierte Krankheitsbeschreibung. Norderstedt: Books on Demand S.23-28

Abstracts

2010 wurden 60 Abstracts publiziert.

Promotionen

Saryyeva, Assel: Expression von c-fos nach tiefer Hirnstimulation des Nucleus pedunculopontinus im 6-Hydroxydopamin Parkinsonmodell der Ratte.

Michel, Julia: Klinisch-radiologische Analyse des natürlichen Wachstumsverhaltens von intrakraniellen Meningeomen: Vergleich der Wachstumsraten bei asymptomatischen und subtotal resezierten Tumoren.

Struck, Melena: Meningeome der Olfaktoriusrinne sowie des Tuberculum sellae: Behandlungsergebnisse nach chirurgischer Resektion über den frontolateralen, pterionalen und bifrontalen Zugang.

Diplome

Getschmann, Meike: Pharmakologische und elektrophysiologische Charakterisierung des dopaminergen Systems am selektiv gezüchteten Endophänotypen „Defekte Reaktionsunterdrückung“ in Wistar-Ratten.

Stipendien

Alhallak, Mahmoud: 6-jähriges Stipendium für die Facharzttausbildung Neurochirurgie (Syrien).

El Kayekh, Hesham: 6-jähriges Stipendium für die Facharzttausbildung Neurochirurgie (Libyen).

Peyravi Chasnasar, Morad: 6-jähriges Stipendium für die Facharzttausbildung Neurochirurgie (Iran).

Abdalhadi, Aiham: 6-jähriges Stipendium für die Facharzttausbildung Neurochirurgie (Syrien).

Nagamatsu, Kenichi: Fellowship stereotactic and functional Neurosurgery, DGNC.

Xion, Nanxiang: Medical Observer.

Wissenschaftspreise

Capelle, Hans-Holger (Dr. med.): Publication Award 2010, ESSFN,

Athen.

Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.); Auszeichnung: Medal der "Golden Medal" der Yerevan State Medical University, Armenien im Oktober 2010 verliehen. Er wurde damit für seine Verdienste zur Förderung von Wissenschaft, Lehre und Medizin ausgezeichnet.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.): Vizepräsident der World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery; Chair Education Committee der World Society for Stereotactic and functional Neurosurgery; Präsident 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; Mitglied des Executive Committee Functional and Stereotactic Neurosurgery ther World Federation of Neurological Surgeons; Medical Advisory Board der European Dystonia Foundation; 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; Journal of Basic and Clinical Medicine Reviewer für Journal of Neurology, Movement Disorders, Neuromodulation, Brain Stimulation, Neurosurgery, Journal of Clinical Investigation 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; Editorial Board Member für Clinical Neurology and Neurosurgery.

Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.): Reviewer für Journal of Pharmacy and Pharmacology, Behavioral Brain Research, European Journal of Neuroscience, Neuroscience.

Capelle, Hans-Holger (Dr. med.): Reviewer für Clinical Neurology and Neurosurgery, Neuromodulation, Movement Disorders, Neuromodulation.

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

Funktionelle Analysen von humanen induzierten pluripotenten Stammzellen während ihrer neuralen Differenzierung mit dem Ziel, die dopaminerge Neurogenese zu stimulieren

Während der letzten Jahre wurde der Einfluss von epigenetischen Modifikationen im Hinblick auf die nukleäre Reprogrammierung von differenzierten Zellen mit Transformation in induzierte pluripotente Stammzellen (iPS) eindrucksvoll gezeigt. Die Reprogrammierung von differenzierten Zellen in iPS stellt ein rapide wachsendes Forschungsfeld dar, das vielfältige neue therapeutische Optionen eröffnet. Die Bedeutung dieser Entwicklung für die regenerative Medizin kann gar nicht überschätzt werden. Außerdem gibt es im Gegensatz zur Gewinnung humaner embryonaler Stammzellen keinerlei ethische Bedenken bei iPS.

Der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. U. Martin an der Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und vaskuläre Chirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover ist es kürzlich gelungen, durch lentivirale Reprogrammierung von Nabelschnurblutzellen humane iPS zu gewinnen und in Vorläuferzellen aller drei Keimblätter zu differenzieren (Haase et al. 2009). Ein kritischer Aspekt im Hinblick auf den klinischen Nutzen von Patienten-spezifischen iPS ist die Akkumulation von Mutationen in differenzierten somatischen Zellen, die während der Reprogrammierung an iPS weitergegeben werden und mit dem Verlust der Zellfunktion und Krebsentstehung assoziiert sein können. Daher stellt die Reprogrammierung von infantilen Nabelschnurblutzellen eine vorteilhafte Methode mit großem klinischem Potential dar. Außerdem können Nabelschnurblutzellen gefahrlos gewonnen und längerfristig gelagert werden.

In Europa und Nordamerika leiden etwa 2 Millionen Patienten an der Parkinson'schen Erkrankung. Die Regeneration dopaminergener Neurone könnte ihre Lebensqualität substantiell verbessern und die Behandlungskosten reduzieren. Dieses Projekt soll neue Strategien entwickeln für die dopaminerge Differenzierung von humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS), die durch lentivirale Reprogrammierung aus Nabelschnurblutzellen erzeugt wurden und uns im Rahmen einer Kooperation zur Verfügung gestellt werden. Die aus diesen iPS während der in vitro Differenzierung gewonnenen neuralen Zellen wurden bisher noch nicht funktionell charakterisiert im Gegensatz zu humanen fetalen

neuronalen Stammzellen (Abbildung 1). Im Hinblick auf eine potentielle Therapie neurodegenerativer Erkrankungen ist eine detaillierte Kenntnis dieser iPS-Zelleigenschaften aber essentiell.

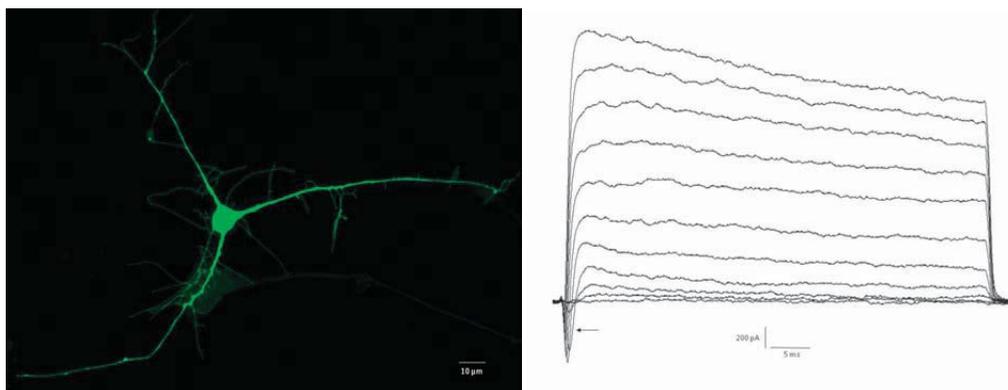


Abb. 1: Konfokaler Laserscan einer humanen neuronalen Stammzellen, die mit dem grün-fluoreszierenden Protein EGFP stabil transgenetisch exprimiert wurden (links). Nach 3 Wochen Differenzierung *in vitro* zeigen die meisten EGFP-Zellen eine multipolare Morphologie und Natriumeinstrome (Pfeil) in Patch-clamp Ganzzellableitungen, was für eine neuronale Reifung spricht.

Die funktionellen und molekularen Analysen (Patch-clamp Technik, Kalzium-Imaging, Immunocytochemie, Real-time PCR) von spannungsabhängigen und ligandengesteuerten Ionenkanälen in differenzierten neuronalen Zellen werden durchgeführt mit dem Ziel, die exprimierten Rezeptorsubtypen sowie spezifische Pharmaka zu identifizieren, die entscheidend sind für die Stimulierung der humanen dopaminergen Neurogenese. Dadurch soll die Genese einer möglichst großen Anzahl von dopaminergen Neuronen aus humanen iPS ermöglicht werden. Dies würde die limitierte Zahl der für eine erfolgreiche Zelltherapie benötigten humanen dopaminergen Zellen signifikant erhöhen und damit einen Beitrag für die Entwicklung einer regenerativen Zelltherapie des M. Parkinson leisten. Des Weiteren könnte die Genese von zahlreichen (dopaminergen) Neuronen aus iPS ein humanes *in vitro*-Modell zur Medikamententestung z.B. von Neuroprotektiva für neurodegenerative Erkrankungen sein.

■ Projektleitung: Wegner, Florian, (Dr. med.); Kooperationspartner: Grothe, Claudia (Prof. Dr.), MHH, Leffler, Andreas (Prof. Dr.), MHH, Martin, Ulrich (Prof. Dr.), MHH, Petri, Susanne (Prof. Dr.), MHH, Ponimaskin, Evgeni (Prof. Dr.), MHH, Schwarz, Johannes (Prof. Dr.), Universität Leipzig, Storch, Alexander (Prof. Dr.), TU Dresden; Förderung: MHH

Weitere Forschungsprojekte

Pharmakologische Charakterisierung von NMDA-Rezeptor-Antikörpern aus Patientinnen mit paraneoplastischer Encephalitis aufgrund eines ovariellen Teratoms - Patch-clamp Studie mit rekombinanten (NR1/NR2A, 2B) und neuronalen NMDA-Rezeptoren

■ Projektleitung: Wegner, Florian (Dr.), Cordes, Anna-Lena (Dr.); Kooperationspartner: Stangel, Martin (Prof. Dr.), Neurologie, MHH, Trebst, Corinna (PD Dr.), Neurologie, MHH

Relevanz des Endocannabinoidsystems als Zielpunkt neuer Pharmakotherapien beim M. Parkinson - Bildgebende Studie mit einem neuen PET-Tracer für den CB1-Rezeptor

■ Projektleitung: Wegner, Florian (Dr.); Kooperationspartner: Berding, Georg (Prof. Dr.), Nuklearmedizin, MHH; Dressler, Dirk (Prof. Dr.), Neurologie/MHH; Schrader, Christoph (Dr.), Neurologie/MHH; Förderung: Sachmittelbeihilfe der DFG

Chronischer humaner Botulismus bei chronischem Rinderbotulismus (Botulinom)

■ Projektleitung: Dressler, Dirk (Prof. Dr.); Förderung: BMBF/DLR

The role of monocytes in remyelination and repair processes in the CNS

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Identification of molecular factors during early remyelination of the CNS

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Ministerium für Wissenschaft und Kultur

NEUROBID

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Dammann, Olaf, (Prof. Dr.), Perinatale Infektions-epidemiologie, MHH, Mallard, C., Lund, P. Gressens, Paris, A. Kavelaars, Utrecht; Förderung: EU FP7

Modulation of the blood-brain-barrier by fumaric acid

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

Effects of cladribine on microglia

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

Optical coherence tomography (OCT) bei Multipler Sklerose

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.), Trebst, Corinna (PD Dr.); Kooperationspartner: Brockmann, Dorothee (Dr.), Augenheilkunde, MHH; Förderung: Industrie

Effect of glatirameracetate on monocytic phagocytosis

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

Conflict Adaptation Effects in Parkinson 's disease

■ Projektleitung: Wittfoth, Matthias (Dr. Dipl.-Psych.), Dengler, Reinhard (Prof. Dr.); Förderung: IPF (International Parkinson Fonds)

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: Wittfoth, Matthias (Dr. Dipl.-Psych.); Kooperationspartner: Schardt, D., Neuroradiologie, MHH, Gündel, H. (Prof. Dr.); Waller, Christiane, (PD Dr.), Psychosomatische Klinik, MHH

Cortical Restructuring in Patients with Specific Phobias after Shorttime Hypnosis and Hypnotherapeutic Intervention

■ Projektleitung: Wittfoth, Matthias (Dr. Dipl.-Psych.); Kooperationspartner: Halsband, U. (Prof. Dr.), Universität Freiburg

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, Raab, P. (Dr. med.), Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Berding, G. (Prof. Dr. med.), Klinik für Nuklearmedizin; Förderung: IFB

Entzündungsparameter bei akutem ischämischem Hirninfarkt

■ Projektleitung: Weissenborn, Karin (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Lichtinghagen, R. (Prof. Dr. med.), Klinische Chemie; Förderung: Industrie

HCV-Enzephalopathie

■ Projektleitung: Weissenborn, Karin (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Wedemeyer, H. (Prof. Dr.), Potthoff, A (Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Berding, G (Prof. Dr.), Meyer, G.-J. (Prof. Dr.), Klinik für Nuklearmedizin, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Lanfermann, H. (Prof. Dr. med.), Raab, P. (Dr. med.), Ding, X. (PD Dr. Dr.), MHH, Arbeitsgruppe von Otto, M. (Prof.), Neurologische Universitätsklinik Ulm, Arbeitsgruppe von Itzhaki, Ruth (Prof.), Molecular Neurobiology Laboratory, University of Manchester, Arbeitsgruppe von Morgan, Marsha(Dr.), Medical Unit, Royal Free Hospital, University of London

Regulation von Asymmetrical Dimethylarginine (ADMA) nach ischämischem Schlaganfall

■ Projektleitung: Worthmann, Hans (Dr.); Kooperationspartner: Lichtinghagen, R. (Prof. Dr. med.), Klinische Chemie, Kielstein, J. (PD Dr. med.), Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Bode-Böger S. (Prof. Dr. med.), Klinische Pharmakologie Universität Magdeburg; Förderung: HiLF MHH

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

Untersuchung von Prädiktoren und krankheitsspezifischen Biomarkern (im Serum und Liquor) bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) mit Hilfe der ALS-Patienten-Datenbank

■ Projektleitung: Kollwe, Katja, (Dr. med.); Förderung: Rehabilitationsförderung an der MHH

Originalpublikationen

Adler S, Bicker G, Bigalke H, Bishop C, Blumel J, Dressler D, Fitzgerald J, Gessler F, Heuschen H, Kegel B, Luch A, Milne C, Pickett A, Ratsch H, Ruhdel I, Sesardic D, Stephens M, Stiens G, Thornton PD, Thürmer R, Vey M, Spielmann H, Grune B, Liebsch M. The current scientific and legal status of alternative methods to the LD50 test for botulinum neurotoxin potency testing. The report and recommendations of a ZEBET Expert Meeting. *Altern Lab Anim* 2010;38(4):315-330

Benardais K, Kasem B, Couegnans A, Samama B, Fernandez S, Schaeffer C, Antal MC, Job D, Schweitzer A, Andrieux A, Giersch A, Nehlig A, Boehm N. Loss of STOP protein impairs peripheral olfactory neurogenesis. *PLoS One* 2010;5(9):e12753

Bokemeyer M, Ding XQ, Goldbecker A, Raab P, Heeren M, Arvanitis D, Tillmann HL, Lanfermann H, Weissenborn K. Evidence for neuroinflammation and neuroprotection in HCV infection-associated encephalopathy. *Gut* 2011;60(3):370-377

Bürgel B, Friesland M, Koch A, Manns MP, Wedemeyer H, Weissenborn K, Schulz-Schaeffer WJ, Pietschmann T, Steinmann E, Ciesek S. Hepatitis C virus enters human peripheral neuroblastoma cells

- evidence for extra-hepatic cells sustaining hepatitis C virus penetration. *J Viral Hepat* 2010;DOI: 10.1111/j.1365-2893.2010.01339.x

Capelle HH, Blahak C, Schrader C, Baezner H, Kinfe TM, Herzog J, Dengler R, Krauss JK. Chronic deep brain stimulation in patients with tardive dystonia without a history of major psychosis. *Mov Disord* 2010;25(10):1477-1481

Capelle HH, Schrader C, Blahak C, Fogel W, Kinfe TM, Baezner H, Krauss JK. Deep brain stimulation for camptocormia in dystonia and Parkinson's disease. *J Neurol* 2011;258(1):96-103

Dengler R, Diener HC, Schwartz A, Grond M, Schumacher H, Machnig T, Eschenfelder CC, Leonard J, Weissenborn K, Kastrup A, Haberl R, EARLY investigators. Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010;9(2):159-166

Dodel R, Neff F, Nölker C, Pul R, Du Y, Bacher M, Örtel W. Intravenous immunoglobulins as a treatment for Alzheimer's disease:

- rationale and current evidence. *Drugs* 2010;70(5):513-528
- Dressler D. Comparing Botox and Xeomin for axillar hyperhidrosis. *J Neural Transm* 2010;117(3):317-319
- Dressler D. Botulinum toxin for treatment of dystonia. *Eur J Neurol* 2010;17 Suppl 1:88-96
- Dressler D. Subclinical myasthenia gravis causing increased sensitivity to botulinum toxin therapy. *J Neural Transm* 2010;117(11):1293-1294
- Dressler D, Warner T. *Dystonia Europe: Hamburg 2008*. Foreword. *Eur J Neurol* 2010;17 Suppl 1:v
- Ehrenreich H, Bartels C, Weissenborn K, Diener HC. Response to letter by Dame. *Stroke* 2010;41:e167-e168
- Foadi N, Leuwer M, Demir R, Dengler R, Buchholz V, de la Roche J, Karst M, Haeseler G, Ahrens J. Lack of positive allosteric modulation of mutated alpha(1)S267I glycine receptors by cannabinoids. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2010;381(5):477-482
- Goldbecker A, Buchert R, Berding G, Bokemeyer M, Lichtinghagen R, Wilke F, Ahl B, Weissenborn K. Blood-brain barrier permeability for ammonia in patients with different grades of liver fibrosis is not different from healthy controls. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010;30(7):1384-1393
- Goldbecker A, Tountopoulou A, Wurster U, Donnerstag F, Brandis A, Bonnemann C, Weissenborn K. Spontaneous recovery from progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with non-active sarcoidosis. *Int J Infect Dis* 2010;14 Suppl 3:e313-6
- Goldbecker A, Tryc AB, Raab P, Worthmann H, Herrmann J, Weissenborn K. Hepatic encephalopathy after treatment with temozolomide. *J Neurooncol* 2010;DOI: 10.1007/s11060-010-0354-y
- Halter B, Gonzalez de Aguilar JL, Rene F, Petri S, Fricker B, Echaniz-Laguna A, Dupuis L, Larmet Y, Loeffler JP. Oxidative stress in skeletal muscle stimulates early expression of Rad in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Free Radic Biol Med* 2010;48(7):915-923
- Härtig W, Goldhammer S, Bauer U, Wegner F, Wirths O, Bayer TA, Grosche J. Concomitant detection of beta-amyloid peptides with N-terminal truncation and different C-terminal endings in cortical plaques from cases with Alzheimer's disease, senile monkeys and triple transgenic mice. *J Chem Neuroanat* 2010;40(1):82-92
- Janssen C, Schmalbach S, Boeselt S, Sarlette A, Dengler R, Petri S. Differential histone deacetylase mRNA expression patterns in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2010;69(6):573-581
- Kirch W, Gold R, Hensel M, Fasshauer M, Pittrow D, Huscher D, Reiser M, Stangel M, Baumann U, Borte M. Prospektive Versorgungsforschungsstudie zur Therapie mit Immunglobulinen (SIGNS): Rationale, Design und Methodik. *Med Klin (Munich)* 2010;105(9):647-651
- Knippenberg S, Thau N, Dengler R, Petri S. Significance of behavioural tests in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Behav Brain Res* 2010;213(1):82-87
- Kollewe K, Mohammadi B, Dengler R, Dressler D. Hemifacial spasm and reinnervation synkinesias: long-term treatment with either Botox((R)) or Dysport ((R)). *J Neural Transm* 2010;117(6):759-763
- Kollewe K, Münte TF, Samii A, Dengler R, Petri S, Mohammadi B. Patterns of cortical activity differ in ALS patients with limb and/or bulbar involvement depending on motor tasks. *J Neurol* 2010;DOI: 10.1007/s00415-010-5842-7
- Kotsiari A, Voss EV, Pul R, Skripuletz T, Ragancokova D, Trebst C, Stangel M. Interferon-beta treatment normalises the inhibitory effect of serum from multiple sclerosis patients on oligodendrocyte progenitor proliferation. *Neurosci Lett* 2010;485(2):107-111
- Koutsoudaki PN, Hildebrandt H, Gudi V, Skripuletz T, Skuljec J, Stangel M. Remyelination after cuprizone induced demyelination is accelerated in mice deficient in the polysialic acid synthesizing enzyme St8sialV. *Neuroscience* 2010;171(1):235-244
- Lambrech J, Spring DK, Münte TF. The focus of attention at the virtual cocktail party-Electrophysiological evidence. *Neurosci Lett* 2011;489(1):53-56
- Ludolph AC, Bendotti C, Blaugrund E, Chio A, Greensmith L, Loeffler JP, Mead R, Niessen HG, Petri S, Pradat PF, Robberecht W, Ruegg M, Schwalenstöcker B, Stiller D, van den Berg L, Vieira F, von Horsten S. Guidelines for preclinical animal research in ALS/MND: A consensus meeting. *Amyotroph Lateral Scler* 2010;11(1-2):38-45
- Mohammadi B, Kollewe K, Samii A, Dengler R, Münte TF. Functional neuroimaging at different disease stages reveals distinct phases of neuroplastic changes in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2010;DOI: 10.1002/hbm.21064
- Moharreggh-Khiabani D, Blank A, Skripuletz T, Miller E, Kotsiari A, Gudi V, Stangel M. Effects of fumaric acids on cuprizone induced central nervous system de- and remyelination in the mouse. *PLoS One* 2010;5(7):e11769
- Nager W, Münte TF, Marco-Pallares J, Heldmann M, Dengler R, Capelle HH, Lütjens G, Krauss JK. Beta-oscillations in the posterior hypothalamus are associated with spontaneous cluster headache attack. *J Neurol* 2010;257(10):1743-1744
- Nikolova ZT, Fellbrich A, Born J, Dengler R, Schroeder C. Deficient recognition of emotional prosody in primary focal dystonia. *Eur J Neurol* 2011;18(2):329-336
- Nobre A, Kalve I, Cesnulevicius K, Rangancokova D, Ratzka A, Halfer N, Wesemann M, Krampfl K, Claus P, Grothe C. Characterization and differentiation potential of rat ventral mesencephalic neuronal progenitor cells immortalized with SV40 large T antigen. *Cell Tissue Res* 2010;340(1):29-43
- Pietzarka K, Reimann M, Schmidt C, Herting B, Schöls L, Reichmann H, Berg D, Schrader C, Ziemssen T. The cold hand sign in multiple system atrophy: skin perfusion revisited. *J Neural Transm* 2010;117(4):475-479

- Pul R, Moharreggh-Khiabani D, Skuljec J, Skripuletz T, Garde N, Voss EV, Stangel M. Glatiramer Acetate Modulates TNF-alpha and IL-10 Secretion in Microglia and Promotes Their Phagocytic Activity. *J Neuroimmune Pharmacol* 2010;DOI: 10.1007/s11481-010-9248-1
- Ragancokova D, Song Y, Nau H, Dengler R, Krampfl K, Petri S. Modulation of Synaptic Transmission and Analysis of Neuroprotective Effects of Valproic Acid and Derivates in Rat Embryonic Motoneurons. *Cell Mol Neurobiol* 2010;30(6):891-900
- Rosales RL, Dressler D. On muscle spindles, dystonia and botulinum toxin. *Eur J Neurol* 2010;17 Suppl 1:71-80
- Schrader C, Boselt S, Wedemeyer J, Dressler D, Weismüller TJ. Asparagus and jejunal-through-PEG: An unhappy encounter in intrajejunal levodopa infusion therapy. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17(1):67-69
- Skripuletz T, Garde N, Vidal C, Mueller-Vahl H, Dengler R, Weissenborn K. Bupropion-induced status epilepticus and retrograde amnesia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010;22(1):123.E29
- Skripuletz T, Kruschinski C, Pabst R, von Hörsten S, Stephan M. Postnatal experiences influence the behavior in adult male and female Fischer and Lewis rats. *Int J Dev Neurosci* 2010;28(7):561-571
- Skripuletz T, Miller E, Moharreggh-Khiabani D, Blank A, Pul R, Gudi V, Trebst C, Stangel M. Beneficial effects of minocycline on cuprizone induced cortical demyelination. *Neurochem Res* 2010;35(9):1422-1433
- Söllü C, Pars K, Cornu TI, Thibodeau-Beganny S, Maeder ML, Joung JK, Heilbronn R, Cathomen T. Autonomous zinc-finger nuclease pairs for targeted chromosomal deletion. *Nucleic Acids Res* 2010;38(22):8269-8276
- Song YP, Schlesinger F, Ragancokova D, Calixto R, Dengler R, Krampfl K. Changes in extracellular pH affect glycine receptor channels expressed in HEK 293 cells. *Eur J Pharmacol* 2010;636(1-3):59-64
- Stangel M. Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie: Wie erfolgreich sind Immuntherapien? *InFo Neurologie & Psychiatrie* 2010;12:26-27
- Strecker K, Wegner F, Hesse S, Becker GA, Patt M, Meyer PM, Lobsien D, Schwarz J, Sabri O. Preserved serotonin transporter binding in de novo Parkinson's disease: negative correlation with the dopamine transporter. *J Neurol* 2011;258(1):19-26
- Thorns J, Wieringa BM, Mohammadi B, Hammer A, Dengler R, Münte TF. Movement initiation and inhibition are impaired in amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Neurol* 2010;224(2):389-394
- Tillmann HL, Wiese M, Braun Y, Weigand J, Tenckhoff S, Mössner J, Manns MP, Weissenborn K. Quality of life in patients with various liver diseases. *J Viral Hepat* 2011;18(4):252-261
- Trebst C, Voss E, Skripuletz T, Stangel M. Specific immune intervention with monoclonal antibodies for the treatment of multiple sclerosis. *Curr Med Chem* 2010;17(7):640-650
- Tryc A, Goldbecker A, Weissenborn K. Hepatische Enzephalopathie. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2010;47(8):553-558
- Wandinger KP, Stangel M, Witte T, Venables P, Charles P, Jarius S, Wildemann B, Probst C, Iking-Konert C, Schneider M. Autoantibodies against aquaporin-4 in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2010;62(4):1198-1200
- Wind S, Beuerlein K, Armitage ME, Taye A, Kumar AH, Janowitz D, Neff C, Shah AM, Wingle K, Schmidt HH. Oxidative stress and endothelial dysfunction in aortas of aged spontaneously hypertensive rats by NOX1/2 is reversed by NADPH oxidase inhibition. *Hypertension* 2010;56(3):490-497
- Worthmann H, Tryc AB, Goldbecker A, Ma YT, Tountopoulou A, Hahn A, Dengler R, Lichtinghagen R, Weissenborn K. The temporal profile of inflammatory markers and mediators in blood after acute ischemic stroke differs depending on stroke outcome. *Cerebrovasc Dis* 2010;30(1):85-92

Übersichtsarbeiten

- Dengler R. Amyotrophic lateral sclerosis: Who has the lead, the upper or the lower motor neuron? *Clin Neurophysiol* 2011;122(3):433-434
- Dengler R. Renewed hope for treatment of spinal and bulbar muscular atrophy? *Lancet Neurol* 2010;9(9):845-846
- Frevort J, Dressler D. Complexing proteins in botulinum toxin type A drugs: a help or a hindrance? *Biologics* 2010;4:325-332
- Moharreggh-Khiabani D, Stangel M. BG-12. NF-KB activation inhibitor, Treatment of multiple sclerosis. *Drugs future* 2010;35(2):93-97
- Schmalbach S, Petri S. Histone deacetylation and motor neuron degeneration. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010;9(3):279-284
- Schrader C, Dengler R, Dressler D. Tetrabenazine in der Behandlung hyperkinetischer Bewegungsstörungen. *PPT* 2010;17(2):85-90
- Stangel M, Gold R. Administration of intravenous immunoglobulins in neurology : An evidence-based consensus: update 2010.. *Nervenarzt* 2010;DOI: 10.1007/s00115-010-3059-8
- Stangel M, Kieseier BC. Pharmacotherapy options for multiple sclerosis: focus on natalizumab. *Clinical Medicine Insight: Therapeutics* 2010;2:947-952
- Worthmann H, Tryc AB, Deb M, Goldbecker A, Ma YT, Tountopoulou A, Lichtinghagen R, Weissenborn K. Linking infection and inflammation in acute ischemic stroke. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1207:116-122

Buchbeiträge, Monografien

- Guarino M, Benito-Leon J, Decruyenaere J, Schmutzhard E, Weissenborn K, Stracciari A. EFNS guidelines on management of neurological problems in liver transplantation. In: Gilhus NE, Barnes MR, Brainin M. [Hrsg.]: *European Handbook of Neurological Management* : Volume 1. 2nd Ed. New York, NY: Wiley, 2010. S.491-500

Hund E, Kieseier BC, Köhler W.; Stangel, M. [Hrsg.], Immunglobuline in der Neurologie. Bremen: UNI-MED, 2010.

Abstracts

2010 wurden 29 Abstracts publiziert.

Promotionen

Gudi, Viktoria: Identification of molecular factors during early remyelination of the CNS and regional differences between de- and remyelination in the white and the grey matter.

Bußmann, Jens-Heiko: Kortikale Demyelinisierung des Kleinhirns - eine Studie im Cuprizone-Modell.

Kotsiari, Alexandra: Einfluss einer Interferon- α -Therapie auf die Oligodendrozytenvorläuferzellen: Förderung der Regeneration?

Rodriguez-Raecke, Rea: Konfliktadaptionsmechanismen bei Morbus Parkinson.

Heeren, Meike: Abhängigkeit zwischen cerebralem Glukosemetabolismus und neuropsychiatrischen Symptomen bei Hepatitis-C-Infizierten mit milder Lebererkrankung.

Weigand, Jessica: Ischämische Komplikationen nach i.v.-Thrombolysie mit rt-PA bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall - eine retrospektive Analyse.

Goldbecker, Annemarie: Untersuchungen zum Ammoniak-Stoffwechsel des Gehirns bei Leberfibrose.

Diplome

Skuljec, Jelena (PhD): The role of monocytes in remyelination and repair processes in CNS.

Timm, Lydia (PhD): Music Perception in Cochlear Implant Patients.

Agrawal, Deepashri (PhD): Emotions transferred by Cochlear Implants: an ERP study to explore the possibilities.

Rustamov, Nabi (PhD): Conflict Adaptation Effects in Parkinson's disease.

Stipendien

Chen, Shufen (Dr.): Forschungsstipendium zur Mitarbeit im Schlaganfall-Forschungsprogramm.

Li, Na (Dr.): PhD-training im Forschungsprojekt Schlaganfall. Tiantan-Hospital Peking, China.

Janßen, Stefani: Intracellular motors in myel information.

Wissenschaftspreise

Petri, Susanne (Prof. Dr. med.): Mattiacum-Preis der Deutschen Gesellschaft für Neurologie.

Wittfoth, Matthias (Dr. Dipl.-Psych.): Travel Grant des IFCN (International Federation of Clinical Neurophysiology) für Kobe/Japan 2010.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Dengler, Reinhard (Prof. Dr.): Mitherausgeber und Schriftleiter von „Klinische Neurophysiologie“, Thieme Verlag, Stuttgart; Mitglied des Beirates von „Aktuelle Neurologie“; Thieme Verlag, Stuttgart; Associate Editor von „Amyotrophic Lateral Sclerosis“, Informa Health Care, Stockholm; Mitglied des „Editorial Boards“ von „Muscle and Nerve“, Wiley, Hoboken, NJ, USA; Mitglied des Executive Committee der International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN); Mitglied des Vorstandes der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGN); Ausländisches Mitglied der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften Mitglied des Aufsichtsrates des Universitätsklinikums Halle.

Stangel, Martin (Prof. Dr.): Ärztlicher Beirat Bundesverband der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (MSG); Gründungsmitglied und 1. Vorsitzender: Myelin-Netzwerk e.V.; Gutachter für verschiedene Journale (Ann Neurol, Brain Behav Immunol, Exp Neurol, Immunol Invest, Immunopharmacol Immunotoxicol, J Neuroimmunol, J Neuroinflamm, Mult Scler Int, Neuroscience, PLoS one, Science Translat Med) und Gesellschaften (Wellcome Trust, U.K. MS Society, Paracelsus Universität Salzburg); Editorial board: Multiple Sclerosis International.

Dressler, Dirk (Prof. Dr.): 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 Movimiento (CETRAM), Santiago, Chile.

Wittfoth, Matthias (Dr. Dipl.-Psych.): Mitglied in der "Organization of Human Brain Mapping".

Weissenborn, Karin (Prof. Dr. med.): Editorial Board Member „Metabolic Brain Disease“, Springer New York; Member of the Executive Committee of the International Society on Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism; Mitglied des Scientific Advisory Board des IFB Transplantation an der MHH; Reviewer

für verschiedene wissenschaftliche Zeitschriften (u.a. Gastroenterology, Gut, Hepatology, Journal of Hepatology, Zeitschrift für Gastroenterologie; Journal of Viral Hepatitis, Liver International, Journal of Neurology, Metabolic Brain Disease, Acta Neurologica Scandinavica, Movement Disorders etc.), und für verschiedene Organisationen der Forschungsförderung.

Petri, Susanne (Prof. Dr. med.): Mitgliedschaft in Fachgesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Neurologie; Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke; Society for Neuroscience; Gutachtertätigkeit für verschiedene Zeitschriften (Neurobiology of Disease; Neurodegenerative Diseases; Journal of Neuropathology and Experimental Neurology; Cell Death and Differentiation; Amyotrophic Lateral Sclerosis; Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry; Clinical Neurophysiology, Proteomics - Clinical Applications; Gutachtertätigkeit für Forschungsförderungsorganisationen (Association pour la recherche sur la sclérose latérale amyotrophique et autre maladies du motoneurone (ARS), Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC), ALS/MND Association, Wellcome Trust).

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 Glücksspielabhängigkeit) zu nennen. Im Bereich der Psychosen werden neu systemische Behandlungsansätze 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
- Glücksspielsucht
- Interkulturelle Psychiatrie
 - Medienabhängigkeit (insb. Computerspielsucht)
- Neuroepigenetik
- Neuropeptide
- Psychotherapieforschung
- Psychotische Erkrankungen
- Sexualmedizin
- Tourette-Syndrom und andere Tic-Störungen
- Versorgungsforschung

Forschungsprojekte

Eröffnung des Labors für Molekulare Neurowissenschaften an der Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie



Labor für Molekulare Neurowissenschaften

Seit dem 01. Juli 2010 hat das Labor für Molekulare Neurowissenschaften an der Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie seine Arbeit aufgenommen. Die Gründung eines Molekularbiologischen Forschungslabors in der Psychiatrie wurde seit der Berufung von Prof. Dr. Stefan Bleich vorangetrieben und konnte nach der Besetzung der Professur für Molekulare Psychiatrie mit Prof. Dr. Helge Frieling, der auch die Laborleitung inne hat, zügig realisiert werden. Die Laborräume wurden im Medical Park Hannover (Feodor-Lynnen-Str. 36) bezogen. Im Labor arbeiten neben 3 fest angestellten WissenschaftlerInnen und 2 technischen Assistentinnen bereits zahlreiche Doktoranden und Assistenzärzte an unterschiedlichsten Forschungsprojekten.

Inhaltliche Ausrichtung des Labors für Molekulare Neurowissenschaften

Kernaufgabe des Labors ist die Beschäftigung mit epigenetischen Prozessen und ihrer Bedeutung für psychische Krankheit und Gesundheit. Durch DNA-Methylierung und posttranslationale Modifikation von Histonproteinen kann die Struktur der DNA so verändert werden (Chromatin Remodelling), dass einzelne Gene dauerhaft ausgeschaltet sind. Kurze RNA-Spezies und Post-transkriptionale RNA-Veränderungen (RNA editing; Alternatives Spleißen) sind weitere Substrate epigenetischer Prozesse. Die Bedeutung dieser epigenetischen Prozesse wurde für zahlreiche Erkrankungen, wie Tumorleiden, Entwicklungsstörungen und neurologische Syndrome nachgewiesen. Sie sind jedoch auch wichtig für die Kontrolle normaler Entwicklungsprozesse. Durch epigenetische Veränderungen können frühere Gen-Umweltinteraktionen gespeichert werden, so dass eine Form von molekularem Gedächtnis entsteht. Störungen in der epigenetischen Regulation wurden inzwischen bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen, wie Schizophrenie, Alkoholabhängigkeit, Depression, Essstörung, Traumatisierung und Demenzen beschrieben. Für die Psychiatrie konnte in den letzten Jahren die besondere Bedeutung von epigenetischen Prozessen sowohl in der Krankheitsentstehung, der Aufrechterhaltung und Heilung psychischer Erkrankungen gezeigt werden, ebenso aber auch für die biologische Kodierung von Krankheitsempfänglichkeit (Vulnerabilität) oder -unempfänglichkeit (Resilienz). Besonders interessant sind epigenetische Prozesse auch für die Transmission von psychischen Erkrankungen über mehrere Generationen.

Um die Bedeutung dieser Prozesse für verschiedene psychische Erkrankungen, aber auch die normale Entwicklung, näher untersuchen zu können, verfolgt das Forscherteam um Helge Frieling einen translationalen Ansatz, bei dem Grundlagenforschung in vitro (neuronalen Zellkulturen), tierexperimentelle Untersuchungen (in Kooperation mit verschiedenen Arbeitsgruppen an der MHH, in Erlangen und am INSERM Psychiatry and Neuroscience Center, Paris), post-mortem Hirngewebestudien und Analysen von Blutproben von Patienten eng aufeinander abgestimmt werden. Ein Hauptaugenmerk liegt dabei auf der Bedeutung von epigenetischen Prozessen während kritischer Phasen der Hirnentwicklung und -reifung. In einem von Dr. Kirsten Jahn, Ph.D. betreuten Projekt wird beispielsweise der Einfluss von Cannabinoiden auf die epigenetische Kontrolle neuronaler Wachstums- und Differenzierungsprozesse und deren Bedeutung für die Entwicklung einer Schizophrenie untersucht. Dafür nutzt Frau Dr. Jahn eine neuronale Zelllinie,

untersucht aber auch Hirngewebe von Ratten, die während der Pubertät mit Cannabinoiden behandelt wurden und Blut und Liquor von schizophrenen Patienten, die lange Zeit Cannabis konsumiert haben. Diese Untersuchungen folgen der Hypothese, dass Cannabiskonsum während kritischer Phasen der Hirnentwicklung (intrauterin und peripubertal) zu Störungen neuronaler Differenzierungsprozesse auf epigenetischer Ebene führen kann und damit das Risiko, eine psychotische Störung zu entwickeln erhöht.

Neben dem besseren Verständnis der neurobiologischen Grundlagen von psychischen Erkrankungen ist die Entwicklung von Blut-basierten Diagnostikmethoden ein Ziel der Untersuchungen. Durch konsequente Ausnutzung von Kandidatengenanalysen und -omics-Verfahren könnte es gelingen, biologische Parameter zu identifizieren, die die Vulnerabilität für bestimmte Störungen oder die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf eine Therapie präzisieren können. Um diesen Zielen näher zu kommen, werden größere Probensammlungen aus nationalen und internationalen Studien zur Pharmako- und Psychotherapie analysiert. So steht beispielsweise aus dem Psychotherapienetzwerk zu Essstörungen (BMBF EDNET) eine Probenbank von Anorexie-Patientinnen zur Verfügung, die mehrfach vor, während und nach einer standardisierten Psychotherapie untersucht wurden. Anhand spezifischer epigenetischer Muster könnten hier Marker für frühzeitiges Ansprechen (oder Nicht-Ansprechen) auf die Therapie gefunden werden bzw. Hinweise darauf, welche Therapie bei welchen (biologisch definierten) Endophänotypen am erfolgversprechendsten ist.

Methodisches Spektrum und apparative Ausstattung

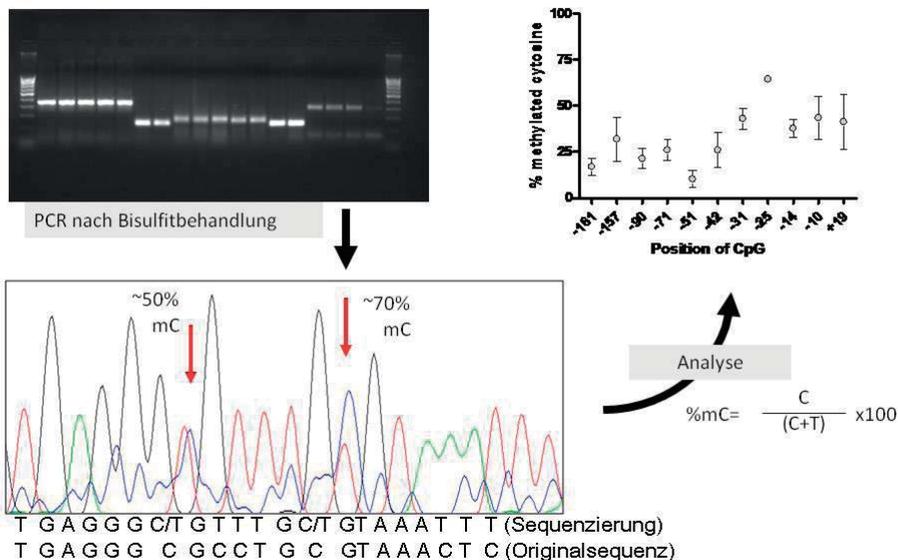


Abb.1: Beispiel der Ergebnisprozessierung

Neben Zellkultur und Proteinbiochemie steht die Nukleinsäureanalytik im Mittelpunkt der Arbeit des Labors für Molekulare Neurowissenschaften. Dafür kommen verschiedene PCR- und ein real-time PCR-Cycler sowie ein 24-Kapillar-Sequencer zum Einsatz. Aufgrund des hohen Probendurchsatzes erfolgen Nukleinsäureextraktion, PCR- und Sequenzier Vorbereitung mittels zweier Pipettierroboter. Für die Untersuchung der DNA Methylierung von Genpromotoren wird die Bisulfitsequenzier-Methode verwendet. Perspektivisch stehen auch die Chromatinimmunpräzipitation zur Darstellung posttranslati onaler Veränderungen der Histonproteine und Microarray-basierte Verfahren zur Untersuchung der Genexpression (Transkriptom) und DNA-Methylierung (Methylom) zur Verfügung. Das Labor für Molekulare Neurowissenschaften steht für alle Arbeitsgruppen der Psychiatrie bereit. Aktuell arbeiten bereits Mitarbeiter verschiedener Arbeitsgruppen gemeinsam im Labor. Wir sind darüber hinaus offen für Kooperationen innerhalb der MHH und arbeiten hier bereits eng mit Arbeitsgruppen aus der Neurochirurgie, der Neurologie und der Pharmakologie zusammen.

■ Projektleitung: Frieling, Helge (Prof. Dr. med.)

Weitere Forschungsprojekte

Kosteneffektivität in der sozialpsychiatrischen Versorgung am Beispiel der Suchtprävention von Migranten

■ Projektleitung: Machleidt, Wielant (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Salman, Ramazna (Dipl.-Soz.), Ethnomedizinisches Zentrum Hannover; Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.), Krauth, Christian (PD. Dr. rer. pol.), Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, MHH; Förderung: BMBF

S3 Leitlinien Psychosoziale Versorgung (Schnittstelle schwer psychisch kranke Migranten)

■ Projektleitung: Calliess, Iris (PD Dr. med.), Machleidt, Wielant (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Becker, Thomas (Prof. Dr. med.), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN); Förderung: DGPPN

B4Z-MC-LYDO: 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

CRIT124D2302: A 40-week randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter efficacy and safety study in adult patients with childhood-onset ADHD.

■ Projektleitung: Dillo, Wolfgang (Dr. med.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

Essstörungen Netzwerk; 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

NeSSy (Neuroleptic Strategy Study); Multicenterstudie zur antipsychotischen Therapie

■ Projektleitung: Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.), Frieling, Helge (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Rüt her, Eckart (Prof. Dr. med.), Heinze, Martin (PD Dr. med.), Klinikum Bremen-Ost; Förderung: BMBF

Einfluss von Cannabinoiden auf die neuronale Synaptogenese und auf die epigenetische Regulation von Schizophrenie-Kandidatengenen

■ Projektleitung: Frieling, Helge (Prof. Dr. med.), Jahn, Kirsten (Dr. med, Ph.D.); Förderung: HiLF MHH

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.), Universität Erlangen-Nürnberg; Gräbel, Elmar (Prof. Dr. med.), Universität Erlangen-Nürnberg; Förderung: ERAB (European Research Advisory Board)

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.), ETH Neuroscience Center Zürich, Schweiz; Förderung: ERAB (European Research Advisory Board)

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. med.), Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, MHH; Förderung: HiLF MHH

Endokrinologische Veränderungen bei opiatabhängigen Patienten

■ Projektleitung: Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.), Hillemacher, Thomas (PD Dr. med.), Heberlein Annemarie (Dr. med.); Kooperationspartner: Wiesbeck, Gerhard (Prof. Dr. med.), Universitätsklinik Basel, Gröschl, Michael (Dr. rer. nat.), Universität Erlangen-Nürnberg; Förderung: ELAN-Fond

Epigenetische und Endokrinologische Veränderung bei Benzodiazepinabhängigkeit

■ Projektleitung: Hillemacher, Thomas (PD Dr. med.), Heberlein, Annemarie (Dr. med.); Kooperationspartner: Gröschl, Michael (Dr. rer. nat.), Universität Erlangen-Nürnberg; Förderung: ELAN-Fond

Endokrinologische Veränderungen während des Alkoholentzuges

■ Projektleitung: Hillemacher, Thomas (PD Dr. med.), Heberlein, Annemarie (Dr. med.); Kooperationspartner: Gröschl, Michael (Dr. rer. nat.), Universität Erlangen-Nürnberg; Förderung: ELAN-Fond

Epigenetische Regulation neurotropher Wachstumsfaktor während des Alkoholentzugs

■ Projektleitung: Heberlein, Annemarie (Dr. med.), Hillemacher, Thomas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Gröschl, Michael (Dr. rer. nat.), Universität Erlangen-Nürnberg; Förderung: ELAN-Fond

AMSP- Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie

■ Projektleitung: Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.), te Wildt, Bert (PD Dr. med.); Förderung: Institut für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie AMSP e.V.

Prävalenz des metabolischen Syndroms bei psychischen Erkrankungen

■ Projektleitung: Kahl, Kai G. (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Moebus, Susanne (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Essen; Correll, Christoph (Prof. Dr. med.), The Zucker Hillside Hospital, Psychiatry Research, Albert Einstein College of Medicine, Glen Oaks, New York, U.S.A.; Schweiger, Ulrich (Prof. Dr. med.), UK-SH Universitätsklinik zu Lübeck; Förderung: Forschungsförderung des UK-SH

Einfluss von Traumatisierung auf die Entwicklung körperlicher Erkrankungen

■ Projektleitung: Kahl, Kai G. (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Correll, Christoph (Prof. Dr. med.), The Zucker Hillside Hospital, Psychiatry Research, Albert Einstein College of Medicine, Glen Oaks, New York, U.S.A.; Schweiger, Ulrich (Prof. Dr. med.), UK-SH Universitätsklinik zu Lübeck; Cordes, Joachim (Dr. med.), Heinrich-Heine Universität Düsseldorf; Förderung: Forschungsförderung des UK-SH

Lebenszufriedenheit und psychosoziale Belastung von Medizinstudenten - eine prospektive Studie (2010-2012)

■ Projektleitung: Lampen-Imkamp, Stefanie (Dr. med.), Kahl, Kai G. (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Gräbel, Elmar (Prof.

Dr. med.), Institut für medizinische Psychologie und Soziologie, Universitätsklinikum Erlangen, Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum.), Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, MHH, Koch, Armin (Prof. Dr. sc. hum.), Zapf, Antonia (Dr. rer. nat.), Institut für Biometrie, MHH, Matthies, Herbert (Prof. Dr. rer. nat.), Krückeberg, Jörn (Dr. rer. biol. hum.), Peter-L.-Reichertz-Institut für Medizinische Informatik, Alfermann, Dorothee (Prof. Dr. phil.), Institut für Sportpsychologie und Sportpädagogik der Universität Leipzig; Förderung: Studiendekanat der MHH

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: 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 GmbH

Kognitive Konfliktverarbeitung bei Patienten mit Tourette-Syndrom

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med), Wittfoth, Matthias (Dr. Dipl.-Psych.); Kooperationspartner: Klinik für Neurologie, MHH; Förderung: MHH HilF

Subjectivity and Self-Effectivity. Investigating Self-Determination in Mentally Ill People in the First-Person-Perspective

■ Projektleitung: Schlimme, Jann (PD Dr. med. Dr. phil.), Rinofer-Kreidl, Sonja (Ao. Univ-Prof. Dr. phil.), Karl-Franzens-Universität Graz, Österreich; Förderung: Marie Curie Intra European Fellowship, Fördernummer: PIEF-GA-2009-21590

Psychiatrische Anthropologie: Sinn-Subjektivität-Schizophrenie und Friedrich Hölderlin

■ Projektleitung: Schlimme, Jann (PD Dr. med. Dr. phil.); Kooperationspartner: Gonther Uwe (Dr. med.), Klinik Dr. Heines, Bremen, Peters, Uwe Henrik (Univ.-Prof. em. Dr. med.), Universitätsklinik Köln, Emmerich Wolfgang (Prof. Dr. phil.), Universität Bremen; Förderung: Landesverwaltung der Schlösser und Burgen des Landes Hessen, Industrie

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: Amt der Vorarlberger Landesregierung

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

Vergleichende fMRI-Untersuchung zur Darstellung neurophysiologischer Korrelate von Empathiefähigkeit bei gegenüber virtueller Gewalt sensiblen und desensibilisierten Probanden

■ Projektleitung: te Wildt, Bert Theodor (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Münze, T. (Prof. Dr. med.); Mohammadi, B. (PD Dr. med.); Förderung: TUI-Stiftung

Langfristige Prognose psychischer Erkrankungen hinsichtlich Invalidität und Mortalität - Indikatorenmodelle zur Berechnung des Individualrisikos

■ Projektleitung: Wedegärtner, Felix (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Sittaro Nicola Alexander (Dr. med.), e+s Versicherung; Lohse, Ralf (Dr. rer. nat.), e+s Versicherung; Geyer, Siegfried (Prof. Dr. med.), Medizinische Soziologie, MHH; Förderung: e+s Versicherung (Hannover Rück AG)

Frühe Intervention beim pathologischen Glücksspiel - Errichtung und Evaluation einer von 16 Schwerpunktberatungsstellen in Deutschland.

■ Projektleitung: Wedegärtner, Felix (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Schurtzmann, Wolfgang (Dipl. Soz.-Päd.), 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, Thomas (Dr. med.), Klinikum Uelzen; Förderung: AOK Niedersachsen

Modellprojektambulanz zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger

■ Projektleitung: Zedler, Markus (Dr. med.); Förderung: Landeshauptstadt Hannover, Land Niedersachsen

Funktionelle und strukturelle Kernspinuntersuchungen des Asperger-Syndroms

■ Projektleitung: Roy, Mandy (Dr. med.); Kooperationspartner: Ding, Xiaoqi (PD Dr. med. Dr. rer. nat.), Schardt, Dina (Dr. rer. nat.), Lanfermann, Heinrich (Prof. Dr. med.), Neuroradiologie MHH

Frühkindliche Erfahrung und epigenetische Modulation bei Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung

■ Projektleitung: Frieling, Helge (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Lieb, Klaus (Prof. Dr. med.), Mobascher, Arian (Dr. med.), Universitätsklinikum Mainz

Molekularbiologische Charakterisierung eines Zellmodells für Lesch-Nyhan-Syndrom

■ Projektleitung: Frieling, Helge (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Seifert, Roland (Prof. Dr.), Institut für Pharmakologie, MHH

Viszerales Fettgewebe und kardiovaskuläres Risiko bei Depression

■ Projektleitung: Kahl, Kai G. (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für Radiologie, MHH, Institut für Sportmedizin, MHH

Vergleich zwischen drogeninduzierten und genuinen synästhetischen Wahrnehmungen

■ Projektleitung: Passie, Torsten (PD Dr. med.), Zedler, Markus (Dr. med.), Sinke, Christopher (M.Sc.); Kooperationspartner: ZSN

Originalpublikationen

Bäumer T, Thomalla G, Kroeger J, Jonas M, Gerloff C, Hummel FC, Müller-Vahl K, Schnitzler A, Siebner HR, Orth M, Münchau A. Interhemispheric motor networks are abnormal in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Mov Disord* 2010;25(16):2828-2837

Benzenhöfer U, Passie T. Rediscovering MDMA (ecstasy): the role of the American chemist Alexander T. Shulgin. *Addiction* 2010;105(8):1355-1361

Bramesfeld A, Bisson S, Wedegärtner F, Bartusch S, Blanchard J.

„Responsiveness“ in der psychiatrischen ambulanten Versorgung und in der Heimversorgung. *Gesundheitswesen* 2010;72(11):e51-e59

De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Möller HJ. Maladie cardiovasculaire et diabète chez les sujets souffrant d'une maladie mentale sévère. Déclaration de position de l'European Psychiatric Association (EPA), soutenue par l'European Association for the Study of Diabetes. *Eur Psychiatry* 2010;DOI: 10.1016/j.

eurpsy.2010.08.001

Dillo W, Göke A, Prox-Vagedes V, Szycki GR, Roy M, Donnerstag F, Emrich HM, Ohlmeier MD. Neuronal correlates of ADHD in adults with evidence for compensation strategies-a functional MRI study with a Go/No-Go paradigm. *Ger Med Sci* 2010;8:Doc09

Dillo W, Lampen S, Neumann A, Steinmüller S, Wellmann B. Die ressourcenorientierte Integration chronisch psychisch Kranker in den Arbeitsmarkt über Ein-Euro-Jobs - Erste Erfahrungen eines Modellprojekts. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2010;78(5):288-293

Dima D, Dietrich DE, Dillo W, Emrich HM. Impaired top-down processes in schizophrenia: A DCM study of ERPs. *Neuroimage* 2010;52(3):824-832

Dodel I, Reese JP, Müller N, Münchau A, Balzer-Geldsetzer M, Wasesem J, Oertel WH, Dodel R, Müller-Vahl K. Cost of illness in patients with Gilles de la Tourette's syndrome. *J Neurol* 2010;257(7):1055-1061

Ehrlich S, Weiss D, Burghardt R, Infante-Duarte C, Brockhaus S, Muschler MA, Bleich S, Lehmkühl U, Frieeling H. Promoter specific DNA methylation and gene expression of POMC in acutely underweight and recovered patients with anorexia nervosa. *J Psychiatr Res* 2010;44(13):827-833

Elgeti H. Die ersten 40 Jahre: kleine Chronik der Sozialpsychiatrischen Informationen 1970-2009. *Sozialpsychiatrische Informationen* 2010;40(1):3-6

Elgeti H, Bechter E, Böckle H. Regionale Psychiatrieberichte - Einführung der Berichterstattung in Vorarlberg und einige Ergebnisse für das Jahr 2008. *Psychopraxis* 2010;13(1):24-29

Elgeti H, Lisowsky B. Jetzt helfen wir uns selbst! - Evaluation eines Schulungsprojektes der Familienselbsthilfe Psychiatrie. *Psychiatr Prax* 2010;37(05):252-254

Emrich HM. Tiefgreifende Veränderungen - über reale Virtualität und die Eroberung des Raumes im Film. *Der Schnitt* 2010;59(3):16-19

Geishauer M, Knobloch K, Bonnemann C, Gohritz A. Reply: Teach the leech the site to bite: another tip. *Plast Reconstr Surg* 2010;125(6):1844-1845

Goldbecker A, Tountopoulou A, Wurster U, Donnerstag F, Brandis A, Bonnemann C, Weissenborn K. Spontaneous recovery from progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with non-active sarcoidosis. *Int J Infect Dis* 2010;14 Suppl 3:e313-6

Greggersen W, Rudolf S, Findel C, Burow J, Stoll A, Ristow J, Fassbinder E, Oltmanns KM, Kahl KG, Hohagen F, Hüppe M, Schweiger U. Pain complaints in a sample of psychiatric inpatients. *Gen Hosp Psychiatry* 2010;32(5):509-513

Heberlein A, Lenz B, Degner D, Kornhuber J, Hillemecher T, Bleich S. Methanol levels in saliva-a non-invasive parameter that may be useful in detection of alcohol intoxication. *Alcohol Alcohol* 2010;45(2):126-127

Heberlein A, Lenz B, Muschler M, Frieeling H, Buechl R, Gröschl M, Kornhuber J, Bleich S, Hillemecher T. BDNF plasma levels decrease during benzodiazepine withdrawal in patients suffering from comorbidity of depressive disorder and benzodiazepine dependence. *Psychopharmacology (Berl)* 2010;209(2):213-215

Heberlein A, Muschler M, Frieeling H, Lenz B, Wilhelm J, Gröschl M, Kornhuber J, Bleich S, Hillemecher T. Decreased Galanin serum levels are associated with alcohol-craving during withdrawal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.12.021

Heberlein A, Muschler M, Lenz B, Frieeling H, Buchl C, Gröschl M, Riera R, Kornhuber J, Bleich S, Hillemecher T. Serum levels of vascular endothelial growth factor A increase during alcohol withdrawal. *Addict Biol* 2010;15(3):362-364

Heberlein A, Muschler M, Wilhelm J, Frieeling H, Lenz B, Gröschl M, Kornhuber J, Bleich S, Hillemecher T. BDNF and GDNF serum levels in alcohol-dependent patients during withdrawal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34(6):1060-1064

Hillemecher T, Kahl KG, Heberlein A, Muschler MA, Eberlein C, Frieeling H, Bleich S. Appetite- and volume-regulating neuropeptides: Role in treating alcohol dependence. *Curr Opin Investig Drugs* 2010;11(10):1097-1106

Hintzen AK, Wilhelm-Gossling C, Garlipp P. Combined delusional syndromes in a patient with schizophrenia: Erotomania, delusional misidentification syndrome, folie a deux and nihilistic delusion. *German Journal of Psychiatry* 2010;13(2):96-99

Jonas M, Thomalla G, Biermann-Ruben K, Siebner HR, Müller-Vahl K, Bäumer T, Gerloff C, Schnitzler A, Orth M, Münchau A. Imitation in patients with Gilles de la Tourette syndrome-a behavioral study. *Mov Disord* 2010;25(8):991-999

Kahl KG, Alte C, Sipos V, Kordon A, Hohagen F, Schweiger U. A randomized study of iterative hypothesis testing in undergraduate psychiatric education. *Acta Psychiatr Scand* 2010;122(4):334-338

Kahl KG, Greggersen W, Schweiger U, Cordes J, Correll CU, Ristow J, Burow J, Findel C, Stoll A, Balijepalli C, Göres L, Löscher C, Hillemecher T, Bleich S, Moebus S. Prevalence of the metabolic syndrome in men and women with alcohol dependence: results from a cross-sectional study during behavioural treatment in a controlled environment. *Addiction* 2010;105(11):1921-1927

Kahl KG, Lampen-Inkamp S, Göllner K, Liersch J, Claassen B, Wilkening A, Schik G, Peschel T. Pharmakotherapie der Depression bei Menschen mit Diabetes. *Der Diabetologe* 2010;6(4):280-286

Kapitza KP, Passie T, Bernatek M, Karst M. First non-contingent respiratory biofeedback placebo versus contingent biofeedback in patients with chronic low back pain: a randomized, controlled, double-blind trial. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2010;35(3):207-217

Karagülle D, Donath C, Grässel E, Bleich S, Hillemecher T. Rauschtrinken bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2010;78(4):196-202

- Karst M, Schneidewind D, Scheinichen D, Juettner B, Bernateck M, Molsberger A, Parlesak A, Passie T, Hoy L, Fink M. Acupuncture induces a pro-inflammatory immune response intensified by a conditioning-expectation effect. *Forsch Komplementmed* 2010;17(1):21-27
- Klütsch V, Seidler K-P, Brüggemann BR, Lübke G, Kappes Y, Dietrich D, Garlipp P. Therapie bipolar erkrankter Patienten in der allgemein-psychiatrischen Tagesklinik. *Nervenheilkunde* 2010;29(6):381-385
- Lenz B, Heberlein A, Weinland C, Frieling H, Kornhuber J, Bleich S, Hillemecher T. Androgen Receptor Polyglutamine Length Does Not Influence Serum Levels of Adipocytokines in Alcoholism: A Preliminary Retrospective Analysis. *Alcohol Alcohol* 2011;46(2):214-216
- Lenz B, Klafki HW, Hillemecher T, Frieling H, Clepce M, Gossler A, Thuerauf N, Winterer G, Kornhuber J, Bleich S. ERK1/2 protein and mRNA levels in human blood are linked to smoking behavior. *Addict Biol* 2010;DOI: 10.1111/j.1369-1600.2010.00264.x; 10.1111/j.1369-1600.2010.00264.x
- Lenz B, Klafki HW, Hillemecher T, Killisch N, Schaller G, Frieling H, Clepce M, Gossler A, Thuerauf N, Winterer G, Kornhuber J, Bleich S. Smoking behaviour is associated with expression and phosphorylation of CREB in human buffy coat. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13(2):207-215
- Martins CPB, Freeman S, Alder JF, Passie T, Brandt SD. Profiling psychoactive tryptamine-drug synthesis by focusing on detection using mass spectrometry. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry* 2010;29(4):285-296
- Matricon J, Bellon A, Frieling H, Kebir O, Le Pen G, Beuvon F, Daumas-Duport C, Jay TM, Krebs MO. Neuropathological and Reelin deficiencies in the hippocampal formation of rats exposed to MAM; differences and similarities with schizophrenia. *PLoS One* 2010;5(4):e10291
- Mueller A, Crosby RD, Linsenbühler S, Bleich S, Osen B, Glaesmer H, de Zwaan M. Validierung der deutschen Version der Compulsive Acquisition Scale. *Z Klin Psychol Psychother* 2010;39(3):161-169
- Müller-Vahl K. Tic-Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. *Padiatr Prax* 2010;75(4):563-572
- Müller-Vahl K. Tic-Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen - Zertifizierte Fortbildung (CME) Testfragen. *Padiatr Prax* 2010;75(4):572-573
- Müller-Vahl K, Dodel I, Müller N, Münchau A, Reese JP, Balzer-Geldsetzer M, Dodel R, Oertel WH. Health-related quality of life in patients with Gilles de la Tourette's syndrome. *Mov Disord* 2010;25(3):309-314
- Muschler MA, Heberlein A, Frieling H, Vogel N, Becker CM, Kornhuber J, Bleich S, Hillemecher T. Brain-derived neurotrophic factor, Val66Met single nucleotide polymorphism is not associated with alcohol dependence. *Psychiatr Genet* 2011;21(1):53-54
- Muschler MA, Hillemecher T, Kraus C, Kornhuber J, Bleich S, Frieling H. DNA methylation of the POMC gene promoter is associated with craving in alcohol dependence. *J Neural Transm* 2010;117(4):513-519
- Ohlmeier MD, Roy M, Dillo W, Prox-Vagedes V. ADHS und Abhängigkeitserkrankungen. *PTT* 2010;14(1):48-60
- Passie T. Gefahren durch Cannabiskonsum: Mythos und Realität. *Via medici* 2010;15(4):34-37
- Paszek J, Pollok B, Biermann-Ruben K, Müller-Vahl K, Roessner V, Thomalla G, Robertson MM, Orth M, Schnitzler A, Münchau A. Is it a tic? Twenty seconds to make a diagnosis. *Mov Disord* 2010;25(8):1106-1108
- Philippsohn S. Sexuelle Befriedigung nach Geschlechtsverkehr bei Frauen - Wie fühlt sich das an? *Psychol Med* 2010;21(Sonderrn.):74
- Putzig I, Wedegärtner F, Te Wildt BT. Medienabhängigkeit bei Kindern und Jugendlichen - neue vielseitige Herausforderungen. *Public Health Forum* 2010;18(2):22.e1-22.e3
- Schlimme J, Bonnemann C, Mishara A. No departure to „Pandora“? Using critical phenomenology to differentiate „naive“ from „reflective“ experience in psychiatry and psychosomatic medicine (A comment on Schwartz and Wiggins, 2010). *Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine* 2010;5(1):15
- Schlimme JE. Addiction and self-determination: A phenomenological approach. *Theor Med Bioeth* 2010;31(1):49-62
- Schlimme JE, Gonther U, Skodlar B. The mimetic power of suicide. A study about the characteristics of experiencing suicide of others. *JfPP* 2010;3(1):
- Schreiber S, Prox-Vagedes V, Eloff E, Brueggemann I, Gademann G, Galazky I, Bartels C. Bilateral posterior RION after concomitant radiochemotherapy with temozolomide in a patient with glioblastoma multiforme: a case report. *BMC Cancer* 2010;10:520
- Schroeder M, Krebs MO, Bleich S, Frieling H. Epigenetics and depression: current challenges and new therapeutic options. *Curr Opin Psychiatry* 2010;23(6):588-592
- Sieberer M, Ziegenbein M, Eckhardt G, Machleidt W, Callies IT. Psychiatrische Begutachtung im Asylverfahren. *Psychiatr Praxis* 2011;38(1):38-44
- Sieberer MG, Garlipp P. Mercury inhalation as a suicide attempt in a patient with depression and narcissistic personality disorder. *Psychiatry (Edgmont)* 2010;7(9):12-13
- Stoessel C, Heberlein A, Hillemecher T, Bleich S, Kornhuber J. Positive reinforcing effects of flupirtine: two case reports. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34(6):1120-1121
- Te Wildt BT. Von Avataren und Archetypen im Cyberspace. *Jung-Journal* 2010;13(23):39-43
- Te Wildt BT. Medienabhängigkeit bei Kindern und Jugendlichen. *Akademie aktuell* 2010;2(5):
- Te Wildt BT, Putzig I, Drews M, Lampen-Imkamp S, Zedler M, Wiese B, Dillo W, Ohlmeier MD. Pathological Internet use and

psychiatric disorders: a cross-sectional study on psychiatric phenomenology and clinical relevance of Internet dependency. *Eur J Psych* 2010;24(3):136-145

Vukicevic A, Te Wildt BT. Behandlung und Prävention von Medienabhängigkeit. *Impulse* 2010;(69)22

Wedegaertner F, Al-Warith H, Hillemacher T, Te Wildt BT, Schneider U, Bleich S, Breitmeier D. Motives for khat use and abstinence in Yemen - a gender perspective. *BMC Public Health* 2010;10(1):735

Wenzel C, Wurster U, Müller-Vahl KR. Oligoclonal bands in cerebrospinal fluid in Patients with Tourette's syndrome. *Mov Disord* 2010;DOI: 10.1002/mds.23403

Wilhelm J, Heberlein A, Karagülle D, Gröschl M, Kornhuber J, Riera R, Frieling H, Bleich S, Hillemacher T. Prolactin Serum Levels During Alcohol Withdrawal Are Associated With the Severity of Alcohol Dependence and Withdrawal Symptoms. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35(2):235-239

Wilhelm J, Müller E, de Zwaan M, Fischer J, Hillemacher T, Kornhuber J, Bleich S, Frieling H. Elevation of homocysteine levels is only partially reversed after therapy in females with eating disorders. *J Neural Transm* 2010;117(4):521-527

Übersichtsarbeiten

Ohlmeier MD, Roy M, Dillo W, Prox-Vagedes V. ADHS und komorbide Suchterkrankungen. *ÄP Neurologie Psychiatrie* 2010;24(8):25-29

Roy M, Dillo W, Prox-Vagedes V, Ohlmeier MD. Adulte ADHS und Asperger Syndrome. *ÄP Neurologie Psychiatrie* 2010;24(8):22-24

Sieberer M, Callies IT. Interkulturelle Aspekte der Depression bei Migranten. *Neurologe und Psychiater* 2010;11(12):48-53

Sieberer M, Callies IT, Machleidt W, Bartusch S, Ziegenbein M. Spannungsfeld psychiatrische Begutachtung von Migranten, Flüchtlingen und Asylsuchenden. *Sozialpsychiatrische Informationen* 2010;40(4):31-35

Buchbeiträge, Monografien

Callies IT, Machleidt W. Transkulturelle Aspekte psychischer Erkrankungen. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP. [Hrsg.]: *Allgemeine Psychiatrie* : 155 Tabellen. 4., erw. u. voll. neu bearb. Aufl. Berlin u.a.: Springer, 2011. S.397-427 (Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie; 1)

Emrich HM. Zum perspektivischen Sehen im Kino. In: Koch Gertrud. [Hrsg.]: *Perspektive* : die Spaltung der Standpunkte; zur Perspektive in Philosophie, Kunst und Recht; [2007 eine Konferenz am IFK ...]. München u.a.: Fink, 2010. S.175-183

Emrich HM. Wenn die Seele krank wird: Depression. In: Nickl Peter, Terizakis Georgios, *Festival der Philosophie*. [Hrsg.]: *Die Seele: Metapher oder Wirklichkeit?*; philosophische Ergründungen; Texte zum ersten Festival der Philosophie in Hannover 2008. Bielefeld: Transcript, 2010. S.85-98 (Edition Moderne Postmoderne)

Emrich HM. Welche Rolle spielen Persönlichkeitsstrukturen für die Eignung als Führungskraft? In: Hildemann Klaus D. [Hrsg.]: *Persön-*

lichkeit und Führungsverantwortung. Leipzig: Evang. Verl.-Anst., 2010. S.63-67 (Konkretionen des Sozialen)

Emrich HM. Über die Verwandlung von Zeit in Gegenwart im Film: zur philosophischen Psychologie von Realität und Traum im Kino; Vorlesungen an der Kunsthochschule für Medien Köln (KMH); 1995 - 2005. Göttingen: Cuvillier, 2010. 393 S. : Ill., graph. Darst; (Vorlesungen zur Philosophischen Psychologie von Kunst; 3)

Emrich HM. Zeitlichkeit und Ewigkeit im christlichen Glauben - ist „Ewigkeit“ eine Illusion? In: Langenhorst G. [Hrsg.]: *Ewiges Leben - Oder das Ende einer Illusion*. Münster: LIT, 2010. S.105-122 (Thomas-Morus-Impulse; 2)

Emrich HM. Musikalische Schreibweisen von Einzigartigem. In: Courir D, Courir S. [Hrsg.]: *Pensieri per Pierre Boulez*. Muttenz u.a.: Schwabe, 2010. S.41-46

Emrich HM. Die Freude an der Schönheit und das Therapeutische in Schillers Ästhetik. In: Musalek M, Poltrum M. [Hrsg.]: *Ars Medica - Zu einer neuen Ästhetik in der Medizin*. Berlin: Parodos Verl.S.277-290

Emrich HM, Neufeld J, Sinke C. Synesthesia. In: Daniels D, Naumann S. [Hrsg.]: *Audiovisuology compendium: see this sound; an interdisciplinary survey of Audiovisual Culture; [... on the occasion of the project See This Sound, jointly realized by the Ludwig Boltzmann Institute Media.Art.Research and the Lentos Art Museum Linz ...]*. Köln: König, 2010. S.415-421

Emrich HM, Pratschke K. Gespräch: Wissen und Weisheit in vertauschten Köpfen. In: Neuen C, Dorst B, Teichert W. [Hrsg.]: *Wissen und Weisheit interdisziplinär*. Mannheim: Patmos, 2010. S.157-165

Emrich HM, von Grünberg H. Gespräch: Wissen und Weisheit in der Weltwirtschaftskrise. In: Neuen C, Dorst B, Teichert W. [Hrsg.]: *Wissen und Weisheit interdisziplinär*. Mannheim: Patmos, 2010. S.52-68

Göbber J, Machleidt W, Gündel H. Praxis der interkulturellen Psychiatrie und Psychotherapie. In: Machleidt W, Heinz A. [Hrsg.]: *Praxis der interkulturellen Psychiatrie und Psychotherapie. Migration und psychische Gesundheit*. 1. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2011. S.341-353

Halpern JH, Suzuki J, Huertas PE, Passie T. Hallucinogens. In: Johnson BA. [Hrsg.]: *Addiction Medicine: Science and Practice*. New York, NY: Springer Science+Business Media, LLC, 2011. S.1083-1098 (SpringerLink : Bücher)

Heberlein A, Hillemacher T, Te Wildt BT, Bleich S. Alkoholabhängigkeit: Risikofaktoren und Präventionsmöglichkeiten. In: KKH-Allianz, Medizinische Hochschule Hannover. [Hrsg.]: *Gesund jung?! Herausforderung Prävention und Gesundheitsförderung bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen*. Berlin: Springer, 2011. S.139-141 (Weißbuch Prävention; 2010/11)

Hintzen A, Passie T. The pharmacology of LSD: a critical review. Oxford: Oxford University Press, 2010. XII, 217 S. : Ill., graph. Darst.

Machleidt W. Ideen und Diskurse aus der Geschichte der Trans-

- kulturellen Psychiatrie. In: Stompe T, Ritter K. [Hrsg.]: Psychisch kranke Migranten: die Versorgungssituation in Österreich. Wien: Facultas, 2010. S.13-26
- Machleidt W, Gün A. Tiefenpsychologische Behandlung interkulturell. In: Machleidt W, Heinz A. [Hrsg.]: Praxis der interkulturellen Psychiatrie und Psychotherapie. Migration und psychische Gesundheit. 1. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2011. S.401-414
- Machleidt W, Passie T. Schamanismus und Psychotherapie. In: Machleidt W, Heinz A. [Hrsg.]: Praxis der interkulturellen Psychiatrie und Psychotherapie. Migration und psychische Gesundheit. 1. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2011. S.447-457
- Machleidt W, Passie T. Schamanen und traditionelle Heiler - Die Ahnen der modernen Psychotherapie? In: Golsabahi S, Küchenhoff H, Heise T. [Hrsg.]: Migration und kulturelle Verflechtung, 3. Kongress des Dachverbands der transkulturellen Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik im deutschsprachigen Raum e.V. (DTPPP) 11.-13. September Psychiatrische Universitätsklinik Zürich 2009. Berlin: VWB, Verl. für Wiss. und Bildung, 2010. S.49-57 (Das transkulturelle Psychoforum; 17)
- Mücken D, Te Wildt BT. Die Situation der Diagnostik, Therapie und Prävention von Medienabhängigkeit in Deutschland im Umriss. In: Mücken D, Teske A, Rehbein F, Te Wildt BT. [Hrsg.]: Prävention, Diagnostik und Therapie von Computerspielabhängigkeit. Lengerich, Westf.: Pabst Science Publishers, 2010. S.82-100
- Müller-Vahl K. Tic-Störungen und Tourette-Syndrom. In: Dodel Richard C, Dodel-Klockgether. [Hrsg.]: Lehrbuch Neurologie : Ihr roter Faden durchs Studium nach der neuen ÄAppO; mit 136 Abb. und 63 Tabellen; Roter Faden. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges., 2010. S.380-383
- Müller-Vahl KR. Tourette-Syndrom und andere Tic-Erkrankungen : im Kindes- und Erwachsenenalter. Berlin: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2010. XIII, 246 S.
- Passie T. Trance und Besessenheitszustände. In: Machleidt W, Heinz A. [Hrsg.]: Praxis der interkulturellen Psychiatrie und Psychotherapie. Migration und psychische Gesundheit. 1. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2011. S.355-362
- Ries W, Emrich HM. Irrtümer im Sprechen : Beiträge zu einer "Philosophie des Unsagbaren". Göttingen: Cuvillier, 2010. 93 S. (Vorlesungen zur philosophischen Psychologie von Kunst; 2)
- Schlimme JE. Verlust des Rettenden oder letzte Rettung: Untersuchungen zur Suizidalität. Freiburg im Breisgau u.a.: Alber, 2010. 687 S. (Phänomenologie : Texte und Kontexte; 18)
- Schlimme JE. Göttlicher Wahnsinn und schizophrene Erfahrung. In: Gonther U, Schlimme JE. [Hrsg.]: Hölderlin und die Psychiatrie. 1. Aufl. Bonn: Psychiatrie-Verl., 2010. S.232-252 (Schriften der Hölderlin-Gesellschaft; 25; Edition Das Narrenschiff)
- Schlimme JE. Karl Jaspers: Pathografie zwischen "genetischem Verstehen und Existenzerhellung". In: Gonther U, Schlimme JE. [Hrsg.]: Hölderlin und die Psychiatrie. 1. Aufl. Bonn: Psychiatrie-Verl., 2010. S.177-193 (Schriften der Hölderlin-Gesellschaft; 25; Edition Das Narrenschiff)
- Schlimme JE, Gonther U. Hölderlins Behandlung im Tübinger Klinikum. In: Gonther U, Schlimme JE. [Hrsg.]: Hölderlin und die Psychiatrie. 1. Aufl. Bonn: Psychiatrie-Verl., 2010. S.51-110 (Schriften der Hölderlin-Gesellschaft; 25; Edition Das Narrenschiff)
- Sieberer M. Verordnungscharakteristika von Antidepressiva. In: Glaeske Gerd, Schickanz Christel. [Hrsg.]: Barmer GEK Arzneimittel-Report 2010. St. Augustin: Asgard-Verl, 2010. S.137-149 (Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse)
- Sieberer M, Machleidt W, Callies IT. Persönlichkeitsstörungen. In: Machleidt W, Heinz A. [Hrsg.]: Praxis der interkulturellen Psychiatrie und Psychotherapie. Migration und psychische Gesundheit. 1. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2011. S.363-373
- Sieberer M, Ziegenbein M, Machleidt W, Callies IT. Begutachtung von Migranten, Flüchtlingen und Asylsuchenden. In: Machleidt W, Heinz A. [Hrsg.]: Praxis der interkulturellen Psychiatrie und Psychotherapie. Migration und psychische Gesundheit. 1. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2011. S.181-187
- Szyck GR. Audiovisuelle Integration während der Wahrnehmung der Sprache. In: Möser M, Deutsche Gesellschaft für Akustik. [Hrsg.]: Daga 2010 : Fortschritte der Akustik; 36. Jahrestagung für Akustik. Berlin: Dt. Ges. für Akustik, 2010. S.881-882
- Te Wildt BT, Rehbein F. Diagnostik von Internet- und Computerspielabhängigkeit. In: Mücken D, Teske A, Rehbein F, Te Wildt BT. [Hrsg.]: Prävention, Diagnostik und Therapie von Computerspielabhängigkeit. Lengerich, Westf.: Pabst Science Publishers, 2010. S.142-153
- Wedegärtner C, Wedegärtner F. Entgiftung opiatabhängiger Patienten mit Buprenorphin: ein verblindeter, randomisierter, prospektiver Vergleich mit L-Polamidon. Saarbrücken: SHV, 2010. 148 S.
- Wedegärtner F, Wedegärtner C. Behandlungssituation und Behandlungskosten von Medienabhängigkeit und pathologischem Glücksspiel in Deutschland. In: Mücken D, Teske A, Rehbein F, Te Wildt BT. [Hrsg.]: Prävention, Diagnostik und Therapie von Computerspielabhängigkeit. Lengerich, Westf.: Pabst Science Publishers, 2010. S.101-116
- Ziegenbein M, Callies IT, Machleidt W, Sieberer M. Besondere Aspekte in der Behandlung von Menschen mit Migrationshintergrund. In: Region Hannover. [Hrsg.]: Anders und doch gleich. Hannover: Sozialpsychiatrischer Verb. c/o Region Hannover, Team Gemeindepsychiatrie, 2010. S.45-58 (Sozialpsychiatrische Schriften)

Herausgeberschaften

Elgeti H, Albers M. [Hrsg.]: Hart am Wind - welchen Kurs nimmt die Sozialpsychiatrie?; eine Standortbestimmung der Sozialpsychiatrischen Dienste in Deutschland; Sonderbd. für die Teilnehmer an der Fachtagung „Segel setzen!“ zur Zukunft der Sozialpsychiatrischen Dienste in Deutschland vom 8. bis 10. Juli 2010 in der Medizinischen Hochschule Hannover. Bonn: Psychiatrie-Verl, 2010. 250 S.

Gonther U, Schlimme JE. [Hrsg.]: Hölderlin und die Psychiatrie. 1. Aufl. Bonn: Psychiatrie-Verl., 2010. 302 S. (Schriften der Hölderlin-Gesellschaft; 25; Edition Das Narrenschiff)

Kühn R, Schlimme JE, Witte KH. [Hrsg.]: Religion und Modernität. Orig.-Ausg Freiburg, Br.: Alber, 2010. 311 S. (Psycho-Logik; 5)

Machleidt W, Heinz A. [Hrsg.]: Praxis der interkulturellen Psychiatrie und Psychotherapie : Migration und psychische Gesundheit; [mit dem Plus im Web]. 1. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2011. XXVIII, 612 S. : graph. Darst.

Mücken D, Teske A, Rehbein F, Te Wildt BT. [Hrsg.]: Prävention, Diagnostik und Therapie von Computerspielabhängigkeit. Lengerich, Westf.: Pabst Science Publishers, 2010. 228 S.

Abstracts

2010 wurden 35 Abstracts publiziert.

Promotionen

Leitmeier, Viktoria (Dr. med.): Die Bedeutung von Asymmetrischem Dimethylarginin im Alkoholentzug.

Loh, Alexander (Dr. med.): Früher Traumatischer Stress und Substanzabhängigkeit - Prävalenz für Sexuellen versus Emotionalen Missbrauch bei Substanzabhängigen Personen.

Putzig, Inken: Zur psychopathologischen Phänomenologie und Diagnostik der Internet- und Computerspielabhängigkeit.

Diplome

Balsler, Janina: Synästhesie und Sexualität - der Einfluss synästhetischer Wahrnehmungen auf das sexuelle Erleben.

Wissenschaftspreise

Hillemacher, Thomas (PD Dr. med.): ESBRA (European Society for Biomedical Research on Alcoholism)-Nordmann Award.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Calliess, Iris (PD Dr. med.): Stellvertretende Leitung des Referats Interkulturelle Psychiatrie der Dt. Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN); Leitung des Early Career Psychiatrists Committee der European Psychiatric Association (EPA).

Elgeti, Hermann (Dr. med.): Mitherausgeber der wissenschaftlichen Zeitschrift „Sozialpsychiatrische Informationen“, Herausgeber des Jahrbuchs „Psychiatrie in Niedersachsen“.

Garlipp, Petra (Prof. Dr. med.): Koordinator des Bündnisses gegen Depression in der Region Hannover.

Hillemacher, Thomas (PD. Dr. med.): „Editorial Board“-Mitglied von The Open Addiction Journal, Frontiers in Addictive Disorders, The Open Neuroendocrinology Journal.

Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.): 2. Vorsitzende der „Arbeitsgemeinschaft Cannabis als Medizin“ (ACM), Vorstandsmitglied in der „International Association for Cannabis as Medicine“ (IACM), Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat der Tourette-Gesellschaft Deutschland (TGD) e.V.

te Wildt, Bert Theodor (PD Dr. med.): 1. Vorsitzender des Fachverbands Medienabhängigkeit.

Arbeitsbereich Klinische Psychologie in der Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie

■ Leiter: Prof. Dr. Dipl.-Psych. Uwe Hartmann

Tel.: 0511 7 532-2407 • E-Mail: hartmann.uwe@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/klinpsych.html

Forschungsprofil

In der Forschung liegen die Schwerpunkte des Arbeitsbereichs Klinische Psychologie vor allem in den Bereichen Sexualmedizin und -therapie. Hier wurden in einer inzwischen mehr als drei Jahrzehnte umfassenden Tradition Beiträge zu jeder der drei großen Gruppen sexueller Störungen, den sexuellen Funktionsstörungen, den Paraphilien und den Geschlechtsidentitätsstörungen, geleistet. Dabei war der Fokus auf (psychologische und neurobiologische) Grundlagenforschung ebenso gerichtet wie auf ein breites Spektrum klinischer Fragestellungen. Die aktuellen Schwerpunkte im Gebiet Sexualität und Paarbeziehung richten sich auf:

- Neuroendokrinologische Grundlagenforschung zur Psychobiologie normaler und gestörter sexueller Reaktionen
- Klinische Forschung zu neuen medikamentösen und psychotherapeutischen Therapiekonzepten bei sexuellen Funktionsstörungen des Mannes und der Frau sowie zu Paraphilien/Sexualdelinquenz und Störungen der Geschlechtsidentität
- Erforschung der Zusammenhänge zwischen Variablen der Paarbeziehung und der Paarsexualität inklusive der Entwicklung innovativer Therapiekonzepte.
- Forschung zur Dysregulation der sexuellen Impulssteuerung (sog. Sexsucht), vor allem im Bereich der Internetnutzung.

Neben dem sexualmedizinischen Schwerpunkt hat sich vor wenigen Jahren die internationale Forschungsgruppe „affektive Neuropsychiatrie“ unter der Leitung von Prof. Dr. Tillmann Krüger und PD Dr. Axel Wollmer (Basel) formiert. Ziel des gemeinsamen Forschungsschwerpunktes ist die Erforschung neuropsychiatrischer 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) oder bei sozialer Phobie.

Forschungsprojekte

Exzessives sexuelles Verhalten („Sexsucht“) und assoziierte psychische Faktoren und Persönlichkeitsakzentuierung bei Männern und Frauen

Exzessives sexuelles Verhalten, häufig als „Sexsucht“ bezeichnet, rückte im Rahmen der Betrachtung stoffungebundener Abhängigkeitserkrankungen in den vergangenen Jahren immer mehr in den Fokus wissenschaftlicher Betrachtung. Im Einvernehmen mit dieser Entwicklung hat sich unter der Leitung von Prof. Dr. Dipl.-Psych. U. Hartmann eine Forschungsgruppe gegründet, die sich mit dem Phänomen „Sexsucht“ und assoziierten psychischen Faktoren und Persönlichkeitsakzentuierungen beschäftigt.

Hintergrund dieses Projektes stellt die Diskrepanz zwischen einem steigenden öffentlichen Interesse an der Thematik und dem Fehlen diagnostischer Leitlinien dar. Auch Richtlinien zum Umgang mit dieser Patientengruppe sind bisher nicht verfügbar. Gleichzeitig zeichnete sich in der Sexualmedizinischen Sprechstunde des Arbeitsbereiches

Klinische Psychologie ein deutlicher Beratungs- und Behandlungsbedarf bei Patienten ab, die sich mit nicht-devianten suchtartigen sexuellen Verhaltensmustern vorstellten. Betroffene vom relativ neuen Phänomen der „Internet-Sexsucht“ stellen hiervon eine Untergruppe dar.

Im Hinblick auf den deutschsprachigen Raum sind bisher nur wenige empirische Daten in dieser Zielgruppe erhoben worden. Aus Nordamerika liegen dagegen bereits eine Reihe von Untersuchungen vor, die nicht-deviantes exzessives sexuelles Verhalten von anderen Störungsbildern, beispielsweise den Paraphilien und Zwangsstörungen, abgegrenzt werden. Diese mündeten in dem gegenwärtig diskutierten Vorschlag, eine Kategorie „Hypersexuelle Störung“ im Rahmen einer Oberkategorie der nicht-stoffgebundenen Abhängigkeitserkrankungen in das DSM-V mit aufzunehmen.

Ziel dieses Forschungsprojektes ist es, die suchtartigen sexuellen Verhaltensmuster der Betroffenen in einen weiteren Kontext zu bringen und komorbide psychische Störungen zu erfassen, um letztendlich die spezifische Behandlungsbedürftigkeit bei exzessivem sexuellem Verhalten adäquat beurteilen zu können. So soll dieses Forschungsprojekt eine empirische Basis für die Entwicklung geeigneter Behandlungsansätze liefern, die sich auch auf den deutschsprachigen Raum übertragen lassen.

Die Umsetzung erfolgt im Rahmen von drei Einzelstudien, die schrittweise aufeinander aufbauen. Im ersten Teilprojekt unternehmen Dipl.-Psych. J. Kobs und MSc.-Psych. M. Spenhoff erste Schritte, das Erleben und Verhalten der Betroffenen aus ihrer Perspektive zu verstehen. So werden in einer anonymen explorativen Online-Studie zum Thema „Sexsucht“ vor allem die Personen, die wegen der Sensibilität und Schamhaftigkeit des Themas nicht bereit sind aus ihrer Anonymität herauszutreten und ein Beratungsangebot in Anspruch zu nehmen, berücksichtigt. Gleichzeitig werden hier Hinweise gesammelt, unter welchen Umständen sich suchtartige sexuelle Verhaltensmuster entwickeln können, wodurch sie aufrecht erhalten werden und wie Betroffene damit umgehen. Im Rahmen ihrer Masterarbeit wertete M. Spenhoff bereits erste Daten einer Stichprobe von 199 männlichen Teilnehmern der Online-Studie aus. Subjektiver Leidensdruck, funktionelle Einschränkungen und die Motivation zur Änderung der sexuellen Verhaltensmuster lagen im Fokus dieser Arbeit und wurden mit dem Schweregrad der Symptomatik verglichen. Aus den Resultaten geht hervor, dass 85% der Teilnehmer, die ihr sexuelles Verhalten als exzessiv oder suchtartig ansehen, dies als Belastung empfinden. Exzessive autoerotische sexuelle Verhaltensweisen, aber auch sexuelle Aktivitäten mit häufig wechselnden Partnern, zeigten sich dabei besonders häufig mit hoher Belastung verbunden. Ein hoher Leidensdruck ging darüber hinaus jeweils mit durch „Sexsucht“ bedingte funktionelle Einschränkungen in mindestens einem wichtigen Lebensbereich (Partnerbeziehung, Familie, Arbeit, soziale Kontakte, körperliche Gesundheit, Finanzen) einher. Qualitative und quantitative Progredienz sowie ein langes Andauern der Problematik zeigten sich ebenfalls mit einem hohen Grad an Leidensdruck assoziiert. Probleme in einer bestehenden Partnerbeziehung stellen einen herausragend häufig genannten Motivationsfaktor dar, diese Verhaltensweisen einzuschränken oder aufzugeben. Diese ersten Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei einem Großteil der Zielgruppe sowohl Bedarf zur Verhaltensänderung besteht als auch Motivation dazu vorhanden ist. Im Verlauf der weiteren Auswertung sollen die ersten Resultate mit weiteren Variablen in Beziehung gesetzt werden. Dabei sollen insbesondere die Daten der weiblichen Studienteilnehmer Berücksichtigung finden.

Die in der Online-Studie gewonnenen Hinweise sollen in einer direkten Befragung von Betroffenen konkretisiert und durch den Vergleich mit einer Kontrollgruppe überprüft werden. Der Arbeitsbereich Klinische Psychologie bietet seit Februar 2010 eine spezielle Sprechstunde bei exzessivem sexuellen Verhalten an, in dessen Rahmen eine wertfreie Beratung und eine umfassende psychometrische Diagnostik und Differentialdiagnostik stattfindet. Betroffene, die sich wegen dieser Problematik zur Beratung anmelden, gehören zur Zielgruppe dieser Studie.

In einer darüber hinausgehenden Untersuchung zu diesem Thema, entwickelt von Dipl.-Psych. K. Zwitzers, werden explizit „Internet-Sexsüchtige“ betrachtet und in ihrem Verhalten und in relevant erscheinenden Persönlichkeitseigenschaften mit einer Kontrollgruppe verglichen.

■ Projektleitung: Hartmann, U. (Prof. Dr. Dipl.-Psych.), Kobs, Julia (Dipl.-Psych.), Spenhoff, Miriam (M.Sc.-Psych.)

Weitere Forschungsprojekte

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.)

Neuronale und neurokognitive Dysfunktionen bei deviantem Sexualverhalten

■ Projektleitung: Schiffer, Boris (Dr. Dipl.-Psych.), Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schiffer, Boris (Dr. Dipl.-Psych.), Rheinische Kliniken Essen; Förderung: DFG

Botulinumtoxin for the Treatment of Social Anxiety

■ Projektleitung: Al-Abdulmohsen, Taleb Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.); Förderung: Kulturbüro der Botschaft des Königreiches Saudi Arabien in der Bundesrepublik Deutschland

Physiologische Bedeutung von Prolaktin für reproduktive Funktionen bei Frauen

■ Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Egli, Marcel (PD Dr. biol.), ETH Zürich, Leeners, Brigitte (PD Dr. med.), Universitätsspital Zürich; Förderung: Herrmann Klaus-Stiftung (Zürich)

Effekte experimenteller vestibulärer Stimulation auf Affekt und Stimmung beim Menschen

■ Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Wollmer, Axel (PD Dr. med.), Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel, Straumann, Dominik (Prof. Dr. med.), Universitätsspital Zürich; Winter, Lotta (Dipl.-Psych.); 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, Axel (PD Dr. med.), Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel; Förderung: Gottfried und Julia Bangerter-Rhyner-Stiftung, Basel, Schweiz

Placeboeffekte in der Sexualmedizin: Modulation sexueller Appetenz und Funktion durch Kognitionen

■ Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.)

Online-Studie zur Validierung eines Fragebogens zur Erfassung sexuellen Erlebens (Acute Sexual Experience Scale)

■ Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hahlweg, Kurt (Prof. Dr. Dipl.-Psych.), Universität Braunschweig

Modulation menschlichen Sexual- und Sozialverhaltens durch intranasale Neuropeptid-Gaben

■ Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Heinrichs, Markus (Prof. Dr. Dipl.-Psych.), Universität Freiburg; Förderung: Grant for Medical Research of the European Society of Sexual Medicine

Effekte akuter Prolaktinmanipulation auf sexuelle Appetenz und Funktion bei Frauen

■ Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.)

Originalpublikationen

Hartmann U. The Long-Awaited Bible of Sex Research Is Back. *J Sex Res* 2010;47(5):507-512

Kruger TH, Burri A, Schedlowski M. Melatonin Plasma Levels during Sexual Arousal and Orgasm in Males. *J Sex Med* 2010;DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.02048.x; 10.1111/j.1743-6109.2010.02048.x

Übersichtsarbeiten

Egji M, Leeners B, Krüger TH. Prolactin secretion patterns: basic mechanisms and clinical implications for reproduction. *Reproduction* 2010;140(5):643-654

Abstracts

2010 wurden 3 Abstracts publiziert.

Diplome

Balsler, Jannina (Dipl.-Psych.): Synästhesie und Sexualität: Der Einfluss synästhetischer Wahrnehmungen auf das sexuelle Erleben.

Spenhoff, Miriam (Dipl.-Psych.): Personal distress, functional impairment and the motivation to change sexual behaviour patterns reported by male self-identified sexual addicts

Wissenschaftspreise

Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.): Award of Excellence, European Society of Sexual Medicine.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Hartmann, Uwe (Prof. Dr. Dipl.-Psych.): Präsident der Deutschen Gesellschaft für Sexualmedizin und Sexualtherapie (DGSM); 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.): Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Sexualmedizin und Sexualtherapie (DGSM); Fachgutachter für zahlreiche internationale wissenschaftliche Zeitschriften darunter *Addiction Biology*, *Alcohol & Alcoholism*, *Asian Journal of Andrology*, *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, *Biological Psychology*, *Biological Psychiatry*, *Brain Behavior and Immunity*, *European Journal of Oral Sciences*, *Hormones and Behavior*, *Journal of Psychiatric Research*, *Journal of Sexual Medicine*, *Life Sciences*, *Medical Science Monitor*, *Medizinische Psychologie*, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *Neuropsychobiology*, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *Psychiatry Research*, *Psychoneuroendocrinology*.

Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie

- **Direktor: Prof. Dr. Harald Gündel** (bis 28.02.2010)
- **Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. Stefan Bleich** (ab 01.03.2010)

Tel.: 0511 / 532-6570 • E-Mail: bleich.stefan@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/psychosomatik.html

Forschungsprofil

Die Forschungsschwerpunkte der Klinik liegen im Bereich 1) klinisch orientierte Forschung, 2) neurobiologische Grundlagenforschung sowie 3) Arbeit und Gesundheit / Präventive Psychosomatik.

Im Bereich der klinischen Forschung wird die Wirksamkeit neuer Psychotherapieverfahren zur Verbesserung der Krankheitsbewältigung, aber auch zur Behandlung psychischer Komorbidität bei chronischer körperlicher Erkrankung untersucht. Im Jahr 2010 wurden verschiedene Projekte fortgeführt: ein BMBF-gefördertes Projekt zur Bewältigung eines subakuten Tinnitus 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.). Weiterhin läuft ein von der Niedersächsischen Krebsgesellschaft gefördertes und in Kooperation mit der Klinik für Rehabilitationsmedizin (Prof. Gutenbrunner) und der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe (Prof. Hillemanns) durchgeführtes ambulantes Rehabilitationsprogramm für Brustkrebspatientinnen (s.u.).

Der Aufbau einer neurobiologischen Arbeitsgruppe mit interdisziplinärer Vernetzung innerhalb und außerhalb der MHH wurde 2010 fortgeführt. Schwerpunkt der 2009/10 begonnenen Forschungsprojekte ist der Einfluss frühkindlicher Anlage-Umwelt-Interaktionen im Sinne von Deprivationserfahrungen mit besonderem Fokus auf die langfristigen Veränderungen des Verhaltens, neuronaler Ausreifungsprozesse und immunologischer Fehlanpassungen (Kooperationspartner: Institut für Funktionelle und Angewandte Anatomie der MHH, Franz-Penzoldt-Zentrum der Friedrich-Alexander-Universität Nürnberg/Erlangen, Experimentelle Therapie, Erlangen). Ein besonderes Augenmerk gilt dem Einfluss des neuropeptidergen Systems und dessen Modulierbarkeit durch Serin-Proteasen. Die Untersuchung dieses Systems ist auch Bestandteil klinischer Studien in Bezug auf Essstörungen sowie Angsterkrankungen.

Zudem konnten die ersten Vorarbeiten zur Etablierung molekularer Bildgebungstechniken im Rahmen der neurobiologischen Grundlagenforschung in Kooperation mit der Klinik für Nuklearmedizin (Herr Prof. Knapp, Herr Prof. Berding) abgeschlossen werden. Seit April 2007 werden in Kooperation mit der Klinik und Poliklinik für Psychosomatik und Psychotherapie und dem Institut für Neuroradiologie am Klinikum rechts der Isar (München) in der von der Kommission Klinische Forschung (KKF) des Klinikums rechts der Isar drittmittelgeförderten fMRT-Studie „Neural correlates of improved mentalization during psychodynamic psychotherapy in patients with multisomatoform disorder“ Daten erhoben.

In enger Kooperation mit der Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie wurde eine Anfang 2011 angelaufene Registerstudie zur Erfassung epigenetischer und psychometrischer Parameter (im weiteren Verlauf ggfs. auch genetischer und endokrinologischer Parameter) vorbereitet. Besondere Beachtung finden Diagnose-spezifische epigenetische Muster und epigenetische Regulationsprozesse vor allem bei posttraumatischen und somatoformen Störungen und deren Veränderbarkeit unter intensiver psychotherapeutischer Behandlung. Ziel ist die Identifikation von Risikofaktoren für die traumabedingte Dekompensation, ein verbessertes Verständnis der Wirkungsweise von Psychotherapie auf epigenetische Regulationsprozesse und darüber die Weiterentwicklung spezifischer Interventionsstrategien.

Ein weiterer wichtiger Forschungsschwerpunkt der Klinik ist das Feld der präventiven Psychosomatik und Psychotherapie an der Schnittstelle von Gesundheit, Arbeit und sozialer Umgebung. Es geht darum, durch multimodale

Interventionen sowie Veränderung struktureller Rahmenbedingungen Krankheitsrisiken zu verringern und Gesundheit zu fördern. Aufbauend auf einer im Jahr 2008 im praktischen Teil abgeschlossenen Interventionsstudie zur betrieblichen Gesundheitsförderung (BMBF) wurde eine verhaltens- und verhältnispräventive Interventionsstudie zum metabolischen Syndrom bei Lehrlingen der Firma AUDI (BMBF) weitergeführt. 2009 begonnen wurde ein Projekt zur Gesundheitsförderung von langzeitarbeitslosen Menschen in München und Hannover (BMBF). Im Jahr 2010 konnten zudem Mittel des Nds. Landesamts für Soziales, Jugend und Familie als Anschubfinanzierung für eine ‚Elternambulanz‘ eingeworben werden, die in belasteten Familien die Transmission dysfunktionaler Erziehungsstile und die Ausbildung psychosomatischer Störungen präventiv verhindern soll (s.u.).

Forschungsprojekte

Die psychosomatische Elternambulanz: Konzeptentwicklung und Evaluation

Kinder psychisch erkrankter Eltern weisen ein deutlich erhöhtes Risiko auf, im Laufe ihres Lebens selbst an einer manifesten psychischen Störung zu erkranken. Laut der Mannheimer Risikokinder-Studie ist die psychische Erkrankung eines Elternteils ein hauptsächlichlicher Voraussagefaktor für emotionale Regulationsstörungen im Kindesalter, wobei die Eltern-Kind-Interaktion die wesentliche Vermittlerrolle spielt. Die Wahrscheinlichkeit, an einer psychischen Störung zu erkranken, ist für Kinder und Jugendliche mit einem psychisch kranken Elternteil im Vergleich zur Normalbevölkerung um etwa das Vierfache erhöht, während bis zur Hälfte aller Kinder in Kinder- und Jugendpsychiatrischen Inanspruchnahmepopulationen mit einem erkrankten Elternteil zusammen lebt. Inzwischen wurden multifaktoriell angelegte integrative Transmissionsmodelle vorgestellt. Neben genetischen Faktoren sind v.a. das elterliche Verhalten im Umgang mit dem Kind sowie krankheitsassoziierte psychosoziale Belastungsfaktoren empirisch gut belegte Vermittler. In verschiedenen Studien wurde eine - je nach Entwicklungsphase zu differenzierende - veränderte bzw. eingeschränkte Mutter-Kind Interaktion zwischen depressiven Müttern und ihren Kindern nachgewiesen. Als protektive Faktoren werden die familiäre Beziehungskompetenz sowie eine ausreichend hohe Familienfunktionalität gesehen.

Auch die Befunde der Bindungsforschung weisen auf hohe Transmissionsraten insbesondere der mütterlichen Bindungsrepräsentation hin. Darüber hinaus ist eine elterliche unsichere Bindungsrepräsentation in hohem Maß mit kindlicher Psychopathologie assoziiert. Auch hier sind als vermittelnde Faktoren die Elternkompetenz sowie die Partnerschaftsqualität, insbesondere die Qualität der partnerschaftlichen Kommunikation gut belegt.

Verlässliche Angaben zur Prävalenz psychisch kranker Eltern in der Allgemeinbevölkerung liegen unserer Kenntnis nach momentan noch nicht vor. Der Anteil psychisch erkrankter Eltern von minderjährigen Kindern bei stationär aufgenommenen Patienten wird in Deutschland je nach Studie mit 17 bis 28% angegeben. Ein etwas höherer Prozentanteil mit fast 30% zeigte sich bei einer Erhebung im ambulanten Setting.

Psychotherapeutische Angebote, welche die besonderen Bedingungen von Elternschaft ausreichend berücksichtigen, fehlen zurzeit noch in der Regelversorgung.

Aufgrund der hohen Prävalenz- und Transmissionsraten und der genannten Zusammenhänge ist eine frühzeitige psychotherapeutische Intervention bzw. die Bereitstellung eines niederschweligen, integrierten Behandlungsangebotes für Eltern unbedingt erforderlich, um für Kinder psychisch erkrankter Eltern präventiv wirksam zu werden und eine Versorgungslücke zu schließen.

Entwicklung eines integrierten Behandlungskonzeptes

Aufgrund der Befundlage scheinen folgende Maßnahmen im Rahmen eines Gesamtkonzeptes sinnvoll:

- Die qualifizierte, spezifische, effektive und frühzeitige Behandlung der elterlichen Erkrankung unter besonderer Berücksichtigung der Eltern-Kind Interaktion, d.h. die Integration interaktionszentrierter Ansätze, psychoedukativer Elemente zur kindlichen Entwicklung etc. in die störungsspezifische Psychotherapie im Einzel- sowie im Gruppensetting (zur manualisierten Gruppentherapie siehe unten).
- Die Unterstützung durch weitere, flankierende psychosoziale Maßnahmen wie sozialpädagogische Familienhilfen, Familienhebammen, Kinderbetreuung bei Indikation zur teilstationären Aufnahme etc. Die Hilfen sollten an den individuellen Fall bzw. an die jeweilige Situation der Familie angepasst sein. Der Netzwerkarbeit, d.h. Ansprechpartner zu finden und Steuerungsstrukturen aufzubauen, kommt dabei besondere Bedeutung zu. In Einzelfällen ist ein Case-Management erforderlich.
- Die Schaffung eines psychotherapeutischen Gruppenangebots für die betroffenen Kinder.

Die Elternambulanz der Klinik für Psychosomatik der MHH wird als Modellprojekt durch das Nds. Landesamt für Soziales, Jugend und Familie für zunächst ein Jahr gefördert.

Manualisierte Gruppenpsychotherapie

In 4 inhaltlich aufeinander aufbauenden Modulen (Emotionale Selbstwahrnehmung; Feinfühligkeit Wahrnehmung der Bedürfnisse des Kindes, Wahrnehmung der familiären Gesamtsituation und Umgang mit konkreten Schwierigkeiten im Familienalltag) werden an 12 Gruppenabenden in einer geschlossenen emotionszentrierten und bindungsorientierten Gruppe die Grundlagen feinfühligkeit Wahrnehmung mütterlicher und kindlicher Affekte methodisch abwechslungsreich vermittelt und erlebbar gemacht, um so die Eltern-Kind-Beziehung zu fördern.

Implementierung und erste Behandlungsfälle

Seit Beginn der Arbeit im Oktober 2010 stellten sich in der Elternambulanz Mütter mit einem breiten Spektrum an psychosomatischen Erkrankungen vor, welche auf vielfältige Weise die Mutter-Kind Interaktion beeinträchtigen. Häufig wurde eine große Unsicherheit im Umgang mit dem Kind und ein Überforderungserleben hinsichtlich der Erziehungsaufgaben und der Alltagsbewältigung benannt. Ein großer Teil der Patientinnen berichtete von komplexen Traumatisierungen in der Kindheit, mit dem z.T. explizit geäußerten Wunsch, kindliche Beziehungserfahrungen nicht an die eigenen Kinder weitergeben zu wollen. Entsprechend zeigte sich bei diesen Patientinnen ein geringes Strukturniveau, mit einer eingeschränkten Fähigkeit zur Selbst- und Affektregulation und einer Tendenz zu Impulsdurchbrüchen, welche wiederum ein hohes Misshandlungsrisiko für die Kinder bergen. 20 Patientinnen konnten in diesem ersten Quartal zur kontinuierlichen, niederfrequenten Behandlung im Einzel- und/oder Gruppensetting aufgenommen werden. In einigen Fällen war es erforderlich, flankierende psychosoziale Maßnahmen, wie die Unterstützung durch Familienhebammen, pädagogische Familienhilfe o.ä., oder eine psychotherapeutische Behandlung des Kindes zu bahnen.

Fünf Patientinnen wurden nach ausführlicher Diagnostik und Beratung aus verschiedenen Gründen an andere psychotherapeutische Behandlungsangebote verwiesen, eine Patientin in eine psychiatrische Klinik eingewiesen.

Evaluation

Eine begleitende Evaluation wird vorbereitet. Als Kriterien werden sowohl elterliche symptombezogene Parameter zur Verlaufsmessung, sowie Parameter zur kindlichen Entwicklung erhoben, um deren Profit von der elterlichen Psychotherapie zu messen.

- Projektleitung: Angelovski, Angela (Dipl.-Psych.), Kollmeier, Mareike (Dr. med.), Stephan, Michael (Dr. med.); Förderung: Nds. Ministerium für Frauen, Gesundheit und Soziales

Weitere Forschungsprojekte

Sekundärprävention einer Anpassungsstörung bei anhaltendem Tinnitus

■ Projektleitung: Jäger, Burkard (PD Dr.), Zastrutski, 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

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

SPIRR-CAD - A stepwise psychotherapy intervention for reducing risk in coronary artery disease

■ 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, MHH, Schwandt, Barbara (Dipl.-Psych.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Universitäten Heidelberg, Berlin und Freiburg; TU München, Mainz und Dresden; Städtisches Klinikum Nürnberg; Förderung: DFG

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)

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

Bewegen und Entspannen - Impulse für mehr Lebensqualität nach Brustkrebserkrankung

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. P.H.), Klinik für Rehabilitationsmedizin; Kooperationspartner: Park-Simon, Tjong-Won (Prof. Dr.), Hillemanns, Peter (Prof. Dr.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Holthausen-Markou, Sophia (Dr.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, FB Psychosomatische Frauenheilkunde, Bleich, Stefan (Prof. Dr.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie; Förderung: Susan G. KOMEN e.V.

Veränderung von Selbstmanagementfähigkeiten, stadienspezifischer Motivation und beruflicher Teilhabe durch ein ambulantes Rehabilitationsprogramm bei Brustkrebspatientinnen

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. P.H.), Klinik für Rehabilitationsmedizin; Kooperationspartner: Park-Simon, Tjong-Won (Prof. Dr.), Hillemanns, Peter (Prof. Dr.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Holthausen-Markou, Sophia (Dr.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, FB Psychosomatische Frauenheilkunde, Bleich, Stefan (Prof. Dr.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie; Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft e.V.

Bedingungen der Tragehäufigkeit und des Nutzens einer Noiserversorgung bei chronischem Tinnitus

■ Projektleitung: Jäger, Burkard (PD Dr.); Mitarbeiter: Magdu, Nora; Kooperationspartner: Lesinski-Schiedat, Anke (Prof. Dr.), Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde; AOK Niedersachsen; Förderung: AOK Niedersachsen

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, MHH, von Hörsten, Stefan (Prof. Dr.), Franz-Penzoldt-Zentrum, Experimentelle Therapie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen, Probiodrug AG, Halle/Saale; Förderung: Wiedeking-Stipendium, Gesellschaft der Freunde der MHH e.V.

Motivationale Faktoren als Moderatoren für die Effektivität eines ambulanten multidisziplinären Programmes zur Gewichtsreduktion

■ Projektleitung: Jäger, Burkard (PD Dr., Dipl.-Psych.), Pfeiffer, Nils (Dipl.-Psych.), Wild, Diana (Dipl.-Psych.); Kooperationspartner: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr.), Klinik für Rehabilitationsmedizin, Manns, Michael (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

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.), Neuroradiologie; Wittfoth, Matthias (Dr. rer.nat.), Neurologie

Das ‚Night Eating Syndrom‘ - Einfluss auf die Blutzuckereinstellung; Validierung eines Fragebogens und Prävalenzschätzung in einem großen Kollektiv diabeteskranker Patienten

■ Projektleitung: Jäger, Burkard (PD Dr.), Mitarbeiter: Schwandt, Barbara (Dipl.-Psych.)

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, Kyrril (Dr. med.), Psychiatrische Poliklinik, PUK/Universitätsspital Basel, Bernateck, Michael (PD Dr. med.), Interdisziplinäre Schmerzzambulanz/MHH; Karst, Matthias (Prof. Dr. med.), Interdisziplinäre Schmerzzambulanz, MHH

Hannoversche Register-Studie zu Trauma, Ressourcen und Epigenetik im Verlauf psychotherapeutisch-psychosomatischer Behandlung HaReS - TREP

■ Projektleitung: Henniger, Stefan (Dr. med.), - psychometrisch-klinischer Teil - Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie; Frieling, Helge (Prof. Dr.), - Labor-experimenteller Teil - Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie; Kooperationspartner: Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie

Migration, Akkulturation und Seelische Gesundheit

■ Projektleitung: Calliess, Iris T. (PD Dr. med.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie. Stellvertretende Leitung: Behrens, Katharina (Dr. rer.biol.hum. Dipl.-Psych.); Kooperationspartner: Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie

Originalpublikationen

Behrendt P, Buchenauer T, Horn R, Brabant G, Jacobs R, Bode F, Stephan M, Nave H. Diet-induced obesity, exogenous leptin-, and MADB106 tumor cell challenge affect tissue leukocyte distribution and serum levels of cytokines in F344 rats. *Endocrine* 2010;38(1):104-112

Buechner A, Brendel M, Lesinski-Schiedat A, Wenzel G, Frohne-Buechner C, Jaeger B, Lenarz T. Cochlear implantation in unilateral deaf subjects associated with ipsilateral tinnitus. *Otol Neurotol* 2010;31(9):1381-1385

Hiller KH, Ruile P, Kraus G, Bauer WR, Waller C. Tissue ACE inhibition improves microcirculation in remote myocardium after coronary stenosis: MR imaging study in rats. *Microvasc Res* 2010;80(3):484-490

Kandasamy M, Couillard-Despres S, Raber KA, Stephan M, Lehner B, Winner B, Kohl Z, Rivera FJ, Nguyen HP, Riess O, Bogdahn U, Winkler J, von Hörsten S, Aigner L. Stem cell quiescence in the hippocampal neurogenic niche is associated with elevated transforming growth factor-beta signaling in an animal model of Huntington disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2010;69(7):717-728

Konitzer M, Jäger B, Schmid-Ott G. Schauspielpatienten sind auch "Sprachspiel"-Patienten: Vorschlag zur Modifikation eines didaktischen Modells. *GMS Z Med Ausbild* 2010;27(4):DOC55

Limm H, Angerer P, Heinmüller M, Marten-Mittag B, Nater UM, Gündel H. Self-perceived stress reactivity is an indicator of psychosocial impairment at the workplace. *BMC Public Health* 2010;10:252

Limm H, Gündel H, Heinmüller M, Marten-Mittag B, Nater UM, Siegrist J, Angerer P. Stress management interventions in the workplace improve stress reactivity: a randomised controlled trial. *Occup Environ Med* 2011;68(2):126-133

Neises M. Schwangere in Not - häusliche Gewalt : Vorgehen bei Verdacht auf Misshandlung bzw. häusliche Gewalt. *Gynäkologie* 2010;43(1):58-62

Neises M, Ditte D, Urbaniak A, Schulz W, Schmid-Ott G. Einstellungen gegenüber Psychotherapie, Alternativ- und Komplementärmedizin der Leiterinnen von Selbsthilfegruppen für krebserkrankte Frauen. Ein Review unter Einschluss einer empirischen Studie. *Ärztl Psychother Psychosom Med* 2010;5(3):162-171

Neises M, Gadzicki D. Psychosomatische Aspekte der Beratung bei erblichem Brust- und Ovarialkarzinom - im Rahmen der genetischen Diagnostik. *Onkologische Welt* 2010;1(1):26-31

Neises M, Holthausen-Markou S. Sexualität nach gynäkologischer Krebserkrankung. *Gynäkologische Praxis* 2010;34:109-120

Nguyen HP, Bjorkqvist M, Bode FJ, Stephan M, von Hörsten S. Serum levels of a subset of cytokines show high interindividual variability and are not altered in rats transgenic for Huntington's disease. *PLoS Curr* 2010;2:RRN1190

Noll-Hussong M, Otti A, Laer L, Wohlschlaeger A, Zimmer C, Lahmann C, Henningsen P, Toelle T, Guendel H. Aftermath of sexual abuse history on adult patients suffering from chronic functional pain syndromes: an fMRI pilot study. *J Psychosom Res* 2010;68(5):483-487

Otti A, Guendel H, Lär L, Wohlschlaeger AM, Lane RD, Decety J, Zimmer C, Henningsen P, Noll-Hussong M. I know the pain you feel-how the human brain's default mode predicts our resonance to another's suffering. *Neuroscience* 2010;169(1):143-148

Schmiedl A, Krainski J, Schwichtenhövel F, Schade J, Klemann C, Raber KA, Zscheppang K, Beekmann T, Acevedo C, Glaab T, Wedekind D, Pabst R, Von Hörsten S, Stephan M. Reduced airway

inflammation in CD26/DPP4-deficient F344 rats is associated with altered recruitment patterns of regulatory T cells and expression of pulmonary surfactant proteins. *Clin Exp Allergy* 2010;40(12):1794-1808

Skrিপuletz T, Kruschinski C, Pabst R, von Hörsten S, Stephan M. Postnatal experiences influence the behavior in adult male and female Fischer and Lewis rats. *Int J Dev Neurosci* 2010;28(7):561-571

Stephan M, Radicke A, Leutloff S, Schmiedl A, Pabst R, von Hörsten S, Dettmer S, Lotz J, Nave H. Dipeptidyl peptidase IV (DPP4)-deficiency attenuates diet-induced obesity in rats: possible implications for the hypothalamic neuropeptidergic system. *Behav Brain Res* 2011;216(2):712-718

Übersichtsarbeiten

Neises M. Komplex Erkrankte in der Psychosomatik. *Ärztl Psychother Psychosom Med* 2010;5(3):137-139

Buchbeiträge, Monografien

Behrens K, Callies IT. Aspekte tagesklinischer Behandlung bei Migranten. In: Machleidt W, Heinz A. [Hrsg.]: *Praxis der interkulturellen Psychiatrie und Psychotherapie. Migration und psychische Gesundheit*. 1. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2011. S.509-515

Callies IT, Behrens K. Kultursensible Diagnostik und migrations-spezifische Anamnese. In: Machleidt W, Heinz A. [Hrsg.]: *Praxis der interkulturellen Psychiatrie und Psychotherapie. Migration und psychische Gesundheit*. 1. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2011. S.191-197

Gündel H, Stephan M. Neurobiologie von Trauma, Traumagedächtnis und Traumafolgen. In: Fegert Jörg M. [Hrsg.]: *Traumatisierte Kinder und Jugendliche in Deutschland : Analysen und Empfehlungen zur Versorgung und Betreuung; Studien und Praxishilfen zum Kinderschutz*. Weinheim, Bergstr: Juventa, 2010. S.246-253

Herrenbrück A, Neises M, Flaake K. Innerpsychische Repräsentanzen des weiblichen Körpers - eine empirische Studie zur Bedeutung der Menstruation. In: Maier B, Braun C, Schuster D, Wenger A, Rauchfuß M, Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe. [Hrsg.]: *Verbindungen : Bindung, Trennung und Verlust in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Beiträge der 1. Drei-Länder-Tagung der DGPF, ÖGPGG und SAPGG* 2009. Frankfurt am Main: Mabuse, 2010. S.257-261

Kröner-Herwig B, Jäger B, Goebel G. *Tinnitus: kognitiv-verhaltenstherapeutisches Behandlungsmanual; mit Online-Materialien*. Weinheim; Basel: Beltz, 2010. XIII, 235 S. : Ill., graph. Darst.

Kugelstadt A. *Psychosomatik im Spiegel deutscher Zeitungsartikel: eine systematische Medienanalyse*. Duisburg u.a.: WiKu, 2010. 154 S. (Stone's publishing Cologne)

Neises M. *Psychosomatik und Psychotherapie: Kommunikation mit sich selbst*. In: Becherer E, Schindler AE. [Hrsg.]: *Endometriose - ganzheitlich verstehen und behandeln - ein Ratgeber*. 2., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Kohlhammer, 2010. S.120-131

Von der Wroge D, Neises M. Einfluss von Aufklärungsgesprächen

mit Frauen bei Nachweis einer HPV-(Humanes Papillomavirus-) Infektion auf die Compliance und Informiertheit unter Berücksichtigung der Persönlichkeitsmerkmale Angst, Depressivität und Hypochondrie. In: Maier B, Braun C, Schuster D, Wenger A, Rauchfuß M, Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe. [Hrsg.]: Verbindungen : Bindung, Trennung und Verlust in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Beiträge der 1. Drei-Länder-Tagung der DGPF, ÖGPGG und SAPGG 2009. Frankfurt am Main: Mabuse, 2010. S.223-236

Abstracts

2010 wurden 12 Abstracts publiziert.

Promotionen

Franziska Cademartori (Dr. med.): Körperbild und Risikofaktoren für Bulimia nervosa in Chile.

Klinik für Augenheilkunde

■ Direktor: Prof. Dr. Rolf Winter

Tel.: 0511 / 532-3060 • E-Mail: augenklinik@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/augenklinik.html

Forschungsprofil

Aufgrund der hohen klinischen Belastungen bei geringer Anzahl von Mitarbeitern stützt sich die Forschung überwiegend auf patientennahe Auswertung neuerer Therapieverfahren, wie der medikamentösen Behandlung der Makuladegeneration sowie der Verbesserung von komplizierten Operationsverfahren. Experimentelle Untersuchungen am Hornhautmodell zur Gewebsschädigung durch Medikamente werden vorgenommen. Aufgrund des absehbaren Wechsels in der Führung der Abteilung konnten leider keine neuen Drittmittelprojekte mehr eingeworben werden.

Forschungsprojekte

Konservierung und Schneiden von Cornea für partielle Transplantationen.

Die bislang erfolgreich durchgeführten Hornhauttransplantationen mit Unterstützung der von uns etablierten Hornhautbank haben sich in der klinischen Technik in den letzten Jahren deutlich verändert. Während früher bei perforierenden Keratoplastiken die Hornhaut in allen Schichten transplantiert wurde, ist möglich geworden durch Teiltransplantationen verschiedener lamellärer Strukturen der Hornhäute gewebsschonend und nur die spezifisch erkrankten Teile der Hornhaut zu ersetzen. Die Möglichkeiten einer Abstoßungsreaktion und des Transplantatversagens werden damit reduziert. Außerdem können so aus einer Spenderhornhaut ggf. mehrere Patienten versorgt werden. Im Model wurden die aufwendigen Präparationstechniken zunächst mit lamellären Schneidgeräten, in letzter Zeit aber auch mittels Lasertechniken entwickelt. Die Femtosekunden-Lasertechnologie ermöglicht es parallel zu Oberflächen Schnitte in beliebiger Tiefe durch die Hornhaut zu führen. In experimentellen Untersuchungen war es somit möglich qualitativ anspruchsvolle Schneidprofile halbautomatisch durch Einsatz und Kontrolle mittels optischer Kohärenztomographie vorzunehmen. Hierfür wurden in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Gewebetransplantation (DGFG) sowie dem Laserzentrum Hannover, Rowiak GmbH, experimentell Hornhäute geschnitten und in Gewebeskultur konserviert. Da die Instillation der erforderlichen Reinraumtechnik sich verzögerte, konnten die erforderlichen Umsetzungen in dem klinischen Alltag bisher noch nicht vorgenommen werden, dürften aber mit Übernahme der neuen Laborbedingungen von der DGFG jetzt in Angriff genommen werden und somit die Technik auf dem Patienten direkt übertragen werden.

■ Projektleitung: Blomberg, Lutz (Dr. med.), Lubatschowski, H. (Prof. Dr.), Börgel, Martin (Prof. Dr. med.), Winter, Rolf; Kooperationspartner: DGFG, Rowiak GmbH, Laserzentrum Hannover; Förderung: Stiftung Zukunfts- und Innovationsfond Nds.

Weitere Forschungsprojekte

Multifokale Stimulation von visuell evozierten Potentialen, objektivierbare Untersuchung zur Gesichtsfeldbestimmung

■ Projektleitung: Schattmann, Katrin (Dr. med.), Winter, Rolf (Prof. Dr. med.)

Analyse der Toxizität von Anti-VEGF-Medikamenten im Hornhautmodell

■ Projektleitung: Meyer, Michael (Dr. med.); Kooperationspartner: Reichl, Stephan (PD Dr.), Pharmazeutisches Institut der technologischen Universität Braunschweig

BRIDGE-Studie (Bedeutung regionaler Netzwerke bei der individuellen Betreuung von Patienten mit neovaskulärer AMD)

■ Projektleitung: Meyer, Michael (Dr. med.), Schattmann, Katrin (Dr. med.); Förderung: Novartis, Pharma GmbH

Normwertstudie zur multifokalen ERG in unterschiedlichen Altersgruppen sowie Beeinflussung des multifokalen ERG's durch intraokulare Ozurdextherapie

■ Projektleitung: Brunotte, Inez (Dr. med.)

Auswertung der optischen Coherenz-Tomographie (OCT) zur Analyse prognostischer Faktoren bei Erkrankungen der Glaskörper-/Netzhautgrenzschicht.

■ Projektleitung: Schattmann, Katrin (Dr. med.), Winter, Rolf (Prof. Dr. med.)

Abstracts

2010 wurden 7 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Winter, Rolf, (Prof. Dr. med.): Fachbeirat für Spektrum der Augenheilkunde.

Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde

■ Direktor: Prof. Dr. Thomas Lenarz

Tel.: 0511 / 532-6565 • E-Mail: lenarz.thomas@mh-hannover.de • www.mmh-hno.de

Forschungsprofil

Die Klinik für HNO-Heilkunde ist international führend in der Hörforschung. Das Forschungsspektrum umfasst die Ursachen, die Diagnostik und Therapie von Hörstörungen aller Art. Von besonderer Bedeutung ist das Gebiet der funktionellen Wiederherstellung des Hörvermögens durch auditorische Implantate. Dazu zählen die Cochlea-Implantate bei Ausfall des Innenohrs, die zentral auditorischen Implantate im Bereich von Mittelhirn und Hirnstamm bei neuraler Taubheit und die implantierbaren Hörgeräte bei Mittel- und Innenohrschwerhörigkeit. Damit einher gehen Arbeiten zur Regeneration des Innenohrs, der lokalen Pharmakotherapie von Hörstörungen, die Entwicklung neuartiger Gehörknöchelchenprothesen und die Signalverarbeitung im auditorischen System. Diese Arbeiten werden grundlegend fundiert durch physiologische Untersuchungen zur Auswirkung von Hörstörungen auf die Entwicklung und Funktion des auditorischen Systems einschließlich der Plastizität. Mit den Laboratories of Experimental Otology (LEO), dem Verbundinstitut für Audioneurotechnologie und Nanobiomaterialien (VIANNA) und dem Hörzentrum Hannover als Ort für klinisch bezogene Forschung und klinische Studien in Kooperation mit der Industrie bildet die Klinik für HNO-Klinik die gesamte Innovationskette von der Grundlagenforschung über die Translationsforschung zur klinischen Forschung und Produktentwicklung ab. In Zusammenarbeit mit den international führenden Herstellern können so Ergebnisse der Grundlagenforschung in neuartige Methoden umgesetzt und verwertet werden. Zu nennen sind hier neuartige Cochlear Implant Elektroden zur Hörerhaltung bei partieller Taubheit, das auditorische Mittelhirnimplantat sowie physiologisch basierte Sprachverarbeitungsalgorithmen. Produkte können anschließend unmittelbar in klinischen Studien auf ihre Wertigkeit für die klinische Versorgung einschließlich der potentiellen Verbesserung überprüft werden. Basis dafür ist das weltweit größte Programm für implantierbare Hörhilfen (Cochlea-Implantat, implantierbare Hörgeräte) mit einer großen Zahl von Patienten. Aus diesem Bereich stammen eigene Entwicklungen wie moderne Sprachverarbeitungsalgorithmen, non-invasive und invasive Methoden der Hördiagnostik. Die Klinik ist ebenfalls an vorderster Front bei der Neuentwicklung moderner Operationsverfahren angesiedelt. Die computer- und roboterassistierte Chirurgie wird es zukünftig erlauben, unter Verwendung aktiver Elektrodensysteme eine atraumatische Insertion von Reizelektroden und mechanischen Aktuatoren in dem Bereich des Innenohrs und des zentralen Hörsystems vorzunehmen. Hierzu zählen auch neuartige Verfahren der Stimulation von Innenohr und Hörsystemen auf optoakustischer und Laserbasis. In dem Bereich der Tumorforschung ist die Klinik führend auf dem Gebiet der In-vivo-Differenzierung von Geweben und Zellen sowie dem lasergesteuerten gezielten Gewebeabtrag. Im Bereich der Nasennebenhöhlenchirurgie werden degradable Stents zur permanenten Belüftung des Nasennebenhöhlensystems entwickelt. Die Forschung ist eingebettet in zahlreiche Forschungsverbünde. Hierzu zählen der Sonderforschungsbereich 599 Biomedizintechnik (Sprecher: Prof. Dr. Th. Lenarz), der SFB Transregio 37 „Mikro- und Nanosysteme in der Medizin“, die Audiologie Initiative Niedersachsen und das Exzellenzcluster „Hearing and its disorders“ zusammen mit der Universität Oldenburg, das EU-Projekt NanoEar, der BMFB Innovationswettbewerb Medizintechnik 2007 über atraumatische CI-Elektroden, das BMBF Projekt Gentle CI, das BMBF Verbundprojekt Bernstein Fokus Neurotechnologie, das EFRE Projekt HurDig, das BMBF Verbundprojekt REMEDIS „Höhere Lebensqualität durch neuartige Mikroimplantate“ und der BMFB Innovationswettbewerb Medizintechnik 2009 über nanostrukturierte CI-Elektroden. Forschungskonzeption und -leitung werden kollegial nach dem Duo-Konzept von Prof. Lenarz und Prof. Kral (W3-Forschungsprofessur) gestaltet.

Forschungsprojekte

Aktive Cochlea-Implantat-Elektroden - atraumatisch und individuell

Gleich zwei Forschungsprojekte fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) an der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, die sich mit der Entwicklung aktiver, resthörerhaltender Elektroden für Cochlea-Implantate (CI) befassen. Dies unterstreicht zum einen die herausragende Stellung der MHH im Bereich der operativen und hörprothetischen Verbesserung der Versorgung hochgradig schwerhöriger Patienten als auch die grundsätzlich wachsende Bedeutung der resthörerhaltenden CI-Chirurgie und das Potential innovativer Lösungsansätze. Nicht ohne Grund wurde eines der Projekte, welches den Innovationswettbewerb Medizintechnik des BMBF gewonnen hat, SMART-CI getauft, denn die „clevere“ Integration von Formgedächtnismaterialien in den Elektrodenträger ist hier ebenso Ziel wie bei Gentle-CI, dessen Projekttitel die angestrebte „schonende“ Insertion durch lasergesinterte Mikroaktoren vorwegnimmt.

Hörimplantate im Bereich des Mittel- und Innenohres werden heute erfolgreich zur Rehabilitation bei Schwerhörigkeit eingesetzt. Dabei unterscheidet man zwischen sogenannten implantierbaren Hörgeräten, Cochlea-Implantaten und zentralauditorischen Implantaten: Auditorische Hirnstamm- sowie Mittelhirnimplantate. Die Indikationen haben sich dabei aufgrund der technologischen Verbesserungen und der damit einhergehenden besseren Hörleistungen in den vergangenen zehn Jahren erheblich verändert. Dies trifft vor allem für die Cochlea-Implantate zu, die heute auch zunehmend bei Patienten mit noch nutzbarem Restgehör eingesetzt werden. Ziel ist dabei die atraumatische Implantation der Elektrode in das Innenohr (Cochlea), um postoperativ das Restgehör noch funktionell nutzen zu können. Davon profitieren vor allem Patienten mit einer sogenannten Hochtontaubheit. Während die elektrische Stimulation über die Elektrode den ausgefallenen Hochtontbereich funktionell ersetzt, wird der noch mit inneren Haarzellen ausgestattete Tieftontbereich über ein Hörgerät stimuliert.

Die Motivation, hochgradig schwerhörige Patienten mit Cochlea-Implantaten zu versorgen, entspringt dem Bedürfnis nach Verbesserung des Hörvermögens dieser Patienten. Selbst mit den besten Hörgeräten können diese bislang nur wenig Hörverbesserung erfahren. Das Problem liegt darin, dass sich trotz schwindender Hörschwelle bei zunehmender Schallempfindungsschwerhörigkeit die Schmerzschwelle der Patienten nicht verändert und sich damit der dynamische Hörbereich der Patienten zunehmend einschränkt. Dadurch wird immer mehr akustische Information auf einem minimalen Lautstärkenintervall komprimiert. Das Resultat ist, dass die Patienten zwar die Töne wahrnehmen, aber Sprache nicht unbedingt besser verstehen können. Die Hoffnung liegt nun auf dem verbesserten Hörvermögen der Patienten, wenn Sie mit Cochlea Implantaten anstatt mit Hörgeräten versorgt werden.

Untersuchungen an Patienten, die bereits mit Cochlea Implantaten versorgt sind und Resthörerhalt haben, zeigen, dass das kombinierte Hören dieser Patienten - also CI additiv zu dem Hörgerät - deutlich mehr Sprachverständnis ermöglicht als das Hören nur mit dem Hörgerät oder nur mit dem CI. Leider ist bei der heutigen operativen Technik und den verfügbaren Elektroden die Quote des sicheren Resthörerhalts noch zu gering. Wir befassen uns daher mit Strategien, um künftig sowohl operative Techniken zu haben, die ein Resthörerhalt ermöglichen können, als auch Elektroden, die während der Einführung in die Hörschnecke keine Verletzung der inneren Strukturen dieser verursachen und damit auch als resthörerhaltende Elektroden gelten können.

Aufgrund der komplexen dreidimensionalen Struktur des Innenohres, das eine sich von der Basis zur Spitze im Durchmesser verjüngenden Spirale mit zunehmendem Steigungswinkel darstellt, müssen spezielle Elektrodenträger mit aktiven Eigenschaften entwickelt werden. Die Form dieser Elektroden soll sich idealer Weise während des Einführungsvorganges ändern und gezielt der individuellen Anatomie des Innenohres anpassen. Dies lässt sich nur durch ein ganzheitlich computerassistiertes chirurgisches Konzept erreichen, um die Grenzen des manuell möglichen zu überwinden. Bislang stehen dem Chirurgen intraoperativ nur stark begrenzte Orientierungsmöglichkeiten zur Verfügung, um atraumatisch das Innenohr an der Schneckenbasis zu eröffnen und die Lage und Orientierung der essentiell-funktionellen Basilarmembran abschätzen zu können. Deren Unversehrtheit jedoch muss unbedingt bei dem anschließenden blinden Vorschieben der CI-Elektrode

gewährleistet werden, da Verletzungen der Basilarmembran mit der nachfolgenden Ertaubung der Patienten einhergehen. Das innovative Therapiekonzept sieht daher die computergestützte Assistenz des chirurgischen Vorgehens in Kombination mit mechanisch funktionalisierten (aktiven) Elektrodenträgern vor. Dabei werden zunächst die individuellen anatomischen Daten des Innenohres aus hochauflösenden CT-Daten des Felsenbeins gewonnen und daraus ein dreidimensionales Modell rekonstruiert. Basierend auf diesem Modell wird dann unter Verwendung von Optimierungsalgorithmen der ideale Insertionsweg der gegebenen Elektrode geplant und daraus die Trajektorien für einen minimal-invasiven Zugang zum Innenohr als auch der Insertion der Elektrode berechnet. Die Einführung selbst wird dann von einem roboterassistierten System vorgenommen, das den optimalen Verfahrensweg mit hoher Präzision für die Elektrode umsetzen kann. Entsprechende Vorarbeiten mit Entwicklung der Software zur Modellbildung, die Entwicklung geeigneter Planungssoftware für die Bestimmung des idealen Insertionspfades, die Entwicklung geeigneter Insertionsinstrumente sowie die Ankopplung an ein Roboterassistenzsystem wurden vorgenommen. Zusätzlich ist es möglich, den idealen Öffnungspunkt an der Hörschnecke für das Einführen einer Elektrode zu bestimmen.



Abb.1: Mechatronisches Insertionstool für die hochgenaue, computergesteuerte Insertion von CI-Elektroden.

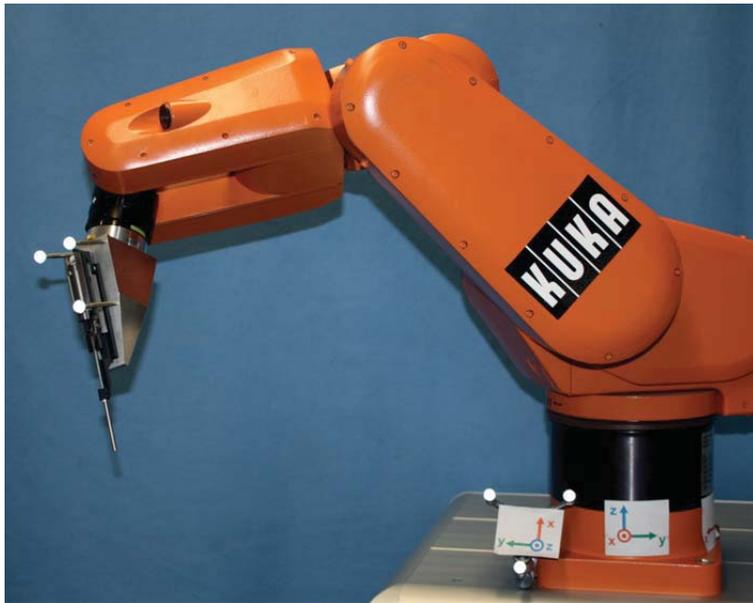


Abb. 2: Versuchsaufbau für eine roboterassistierte Insertion von CI-Elektroden.

Kernstück der Entwicklungsprojekte sind jedoch die neuartigen Elektrodenträger, die durch unterschiedliche Mechanismen während des Vorschubs im spiralförmigen Hohlorgan Innenohr gezielt den anatomischen Gegebenheiten angepasst werden sollen. Das kann durch individuelle Anpassung eine kraftneutrale und damit funktionserhaltende Insertion ermöglichen.

Bisherige CI-Elektroden vermögen dies nicht zu leisten. Diese sind entweder als gerade Implantate konzipiert, die in Folge des Kontakts mit der Innenwandung der Cochlea durch resultierende Kräfte in die spiralförmige Endlage gezwungen werden. Oder es handelt sich dabei um vorgeformte Silikonkörper, die zwar eine einer durchschnittlichen Cochlea angenäherte Form aufweisen, jedoch kein dem idealen Insertionsweg entsprechendes Krümmungsverhalten aufweisen. Grund sind die eingesetzten passiven Verformungsmechanismen: durch einen innen liegenden Metallstift wird der spiralförmig gefertigte Elektrodenträger gerade gehalten und kehrt aufgrund der inneren Spannung bei Rückzug dieses Stiftes während der Insertion in die Cochlea in seine ursprüngliche Form zurück. Dieser Mechanismus erlaubt keine Berücksichtigung patientenindividueller Planungsdaten und damit auch keine grundlegende Verbesserung des operativen Vorgehens durch den Einsatz von navigations- und robotergestützten Assistenzsystemen.

Erst der Einsatz innovativer Werkstoffe (Formgedächtnislegierungen) und Fertigungsverfahren (Mikrolaserstrahlsintern) bietet den entscheidenden Ausweg, die beim Einbringen des Implantates entstehenden Kräfte auf die funktionelle aber empfindliche Binnenstruktur des Innenohres durch eine geeignete Steuerung der Elektrodenträgerverformung signifikant zu minimieren. Formgedächtniswerkstoffe besitzen die bemerkenswerte Eigenschaft bei Erwärmung über eine sogenannte Schalttemperatur von einer beliebigen Form in eine ursprünglich „gelernte“ Form zurückzukehren. Dieser Effekt soll zunutze gemacht werden, um die Elektrode ideal den vorab per CT-Bildgebung bestimmten individuellen anatomischen Verhältnissen anzupassen. Dazu ist es notwendig zum einen der durch Formgedächtniswerkstoffe funktionalisierten Elektrode die entsprechende patientenspezifische Form im Rahmen der Fertigung einzuprägen. Zum anderen muss durch den Einsatz mechatronischer Insertionstools ein mit der Erwärmung durch die Körpertemperatur zeitlich exakt koordinierter Elektrodenvorschub realisiert werden. Weder die dafür notwendige Planung noch die

intraoperative Umsetzung ist manuell noch möglich.

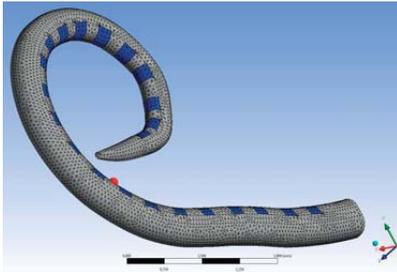


Abb. 3.: FEM-Modell einer CI-Elektrode. Farblich abgesetzt sind die Kontaktelektroden innerhalb des Silikonkörpers, über welche die ortsdiskrete, elektrische Stimulation des Hörnervs erfolgt.

Deswegen wird momentan eine auf der Finite-Element-Methode (FEM) basierende Simulationsumgebung aufgebaut. Diese dient zunächst dazu, computergestützt die neue Generation von aktiven CI-Elektroden zu entwickeln, in dem Designvariationen am Computer simuliert und damit erprobt werden können. Im weiteren Projektverlauf dient die Simulationsumgebung dazu, die individuellen Parameter der Insertion der Elektrode in das Innenohr zu ermitteln, indem die intraoperative Erwärmung der Elektrode als Folge des Kontakts mit der körperwarmen Innenohrflüssigkeit nachgebildet wird, um so den daraus resultierenden Formgedächtniseffekt abbilden zu können. Die so ermittelte, optimale Insertion unter Verwendung einer aktiven CI-Elektrode wird anschließend in die Ansteuerung des mechatronischen Insertionstools überführt. Die höhere Präzision dieses computer- und roboterassistierten Eingriffes in Verbindung mit der Verwendung einer aktiven CI-Elektrode soll uns dem ursprünglichen Ziel näher bringen, hochgradig-schwerhörige Patienten funktionserhaltend versorgen zu können, so dass diese in einer optimalen Weise vom Zusammenspiel der elektrischen Stimulation über das CI mit dem verbliebenen Resthörvermögen profitieren können.

■ Projektleitung: Majdani, O. (PD Dr.), Rau, T.; Förderung: BMBF, FKZ: 01 EZ 0832 und 16SV 3943

Weitere Forschungsprojekte

Optimised Electrode Neural Interfaces

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Reuter, G. (Prof. Dr.); Reich, U. (Dr.), Paasche, G. (Dr.), Wissel, K. (Dr.); Sasse S., Generlich, O., Genzel, S; Förderung: DFG, SFB 599, Projekt D2

Oberflächenstrukturierte Cochlea-Implantat-Elektroden

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Paasche, G. (Dr.), Scheper, V. (Dr.), Oberbandscheid R., Calixto, R.; Kooperationspartner: Laserzentrum Hannover, Cochlear Technology Centre; Förderung: DFG, SFB 599, Projekt T1, Cochlear Ltd., Sydney

Methodenentwicklung zur Herstellung anti-proliferativ und neurotroph wirkender Nanopartikel-Silikonkomposit-Implantate am Beispiel von Cochlea-Implantat-Elektroden

■ Projektleitung: Paasche, G. (Dr.); Mitarbeiter: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Scheper, V. (Dr.), Ceschi, P.; Burghard, A., Bürger, H.; Kooperationspartner: Schmitz, K.-P. (Prof. Dr.), Universität Rostock, Barcikowski, S. (Dr.), Laserzentrum Hannover; Förderung: DFG, Transregio 37, Projekt C4

Entwicklung einer individualisierten atraumatischen Cochlear-Implant-Elektrode aus Formgedächtnislegierung (SMARt-CI)

■ Projektleitung: Majdani, O. (PD Dr.); Mitarbeiter: Rau, T., Leinung, M. (Dr.), Lenarz, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ortmaier, T. (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Institut für, Förderung: BMBF Innovationswettbewerb Medizintechnik

Laserbasierte Generierung von NiTi-Mikroaktoren durch Laserstrahlsintern für die resthöreerhaltende, minimal-traumatische Cochlea-Implantat-Versorgung (GentleCI)

■ Projektleitung: Majdani, O. (PD Dr.); Mitarbeiter: Rau, T., Eckardt, F., Lenarz, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ortmaier, T. (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Institut für Mechatronische Systeme, Laser Zentrum Hannover e.V., CADFEM GmbH, BEGO Medical GmbH, Concept Laser GmbH, Cochlear GmbH; Förderung: BMBF Rahmenprogramm Mikrosysteme 2004 - 2009 („Intelligente Implantate“)

Development of atraumatic electrodes

■ Projektleitung: Rau, T.; Mitarbeiter: Majdani, O. (PD Dr.), Mane, P., Lenarz, T. (Prof. Dr.), Paasche, G. (Dr.), Kooperationspartner: Neben, N., Risi, F., Cochlear GmbH; Förderung: Cochlear Ltd., Sydney

Drug Delivery - Modifikation einer Cochlea Implantat Elektrode zum Zwecke der Substanzapplikation in die Cochlea

■ Projektleitung: Paasche, G. (Dr.); Mitarbeiter: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Förderung: Cochlear Ltd., Sydney

Evaluation eines neu entwickelten Elektrodenstrahlers mit variablem Kontaktabstand

■ Projektleitung: Büchner, A. (Dr.), Lenarz, T. (Prof. Dr.), Förderung: MedEL, Innsbruck

Untersuchung der postoperativen Impedanz nach Cochlea-Implantation mit Oberflächenbehandelten Elektroden

■ Projektleitung: Paasche, G. (Dr.); Mitarbeiter: Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.), Lenarz, T. (Prof. Dr.), Wuttke, K.; Förderung: Cochlear Ltd., Sydney

Vergleich der Testergebnisse von Patienten zwischen verschiedenen Elektrodengenerationen

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Paasche, G. (Dr.), Wieland, S., Förderung: Cochlear

Physikalische Funktionalisierung von Cochlea-Implantaten

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Reuter, G. (Prof. Dr.), Reich, U. (Dr.), Paasche, G. (Dr.), Genzel, S., Aliuos, P.; Kooperationspartner: Cochlear Ltd. Sydney, Chichkov, B. (Prof. Dr.), Laserzentrum Hannover; Förderung: DFG, SFB 599, Projekt D2

Chemische Funktionalisierung von Cochlea -Implantaten

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Reuter, G. (Prof. Dr.), Reich, U. (Dr.), Paasche, G. (Dr.), Genzel, S.; Kooperationspartner: Menzel, (Prof. Dr.), Uni Braunschweig; HZI Braunschweig, Institut für technische Chemie der Universität Braunschweig; Förderung: DFG, SFB 599

Hybrid-L-Elektrode: Klinische Studie zur Hörerhaltung und elektroakustischen Stimulation bei Cochlea-Implantation

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Büchner, A. (Dr.), Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.), Schübler, M., Schmidt, H.; Kooperationspartner: Neben, N., Cochlear GmbH, Förderung: Cochlear

Untersuchung von spontanen Impedanzänderungen bei CI-Elektroden: Ursachen und resultierende Veränderungen der Elektrodenoberflächen

■ Projektleitung: Neuburger, J. (Dr.); Mitarbeiter: Büchner, A. (Dr.); Kooperationspartner: Hoffmann, (Prof. Dr.), Gross, G. (PD Dr.), HZI Braunschweig; Förderung: DFG, SFB 599, Projekt D2

Biofunktionalisierung des Elektrodenstrahlers für optimierte Nerven-Elektroden-Interaktion

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Wissel, K. (Dr.), Warnecke, A. (Dr.); Sasse, S.; Kooperationspartner: Hoffmann, (Prof. Dr.), Gross, G. (PD Dr.), HZI Braunschweig; Förderung: DFG, SFB 599, Projekt D2

Stimulation apikaler Strukturen in der Cochlea über ein spezielles Double Array Cochlea-Implantat

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Büchner, A. (Dr.); Böhm, M.; Förderung: Cochlear

Beeinflussung der Insertionskräfte von CI Elektroden durch Oberflächenmodifikationen

■ Projektleitung: Paasche, G. (Dr.); Mitarbeiter: Kontorinis, G., Wissel, K. (Dr.), Lenarz, T. (Prof. Dr.); Förderung: DFG, SFB 599, Projekt T1, Cochlear GmbH

Untersuchung der Insertionsgeschwindigkeit von CI-Elektroden während der Implantation

■ Projektleitung: Paasche, G. (Dr.); Mitarbeiter: Kontorinis, G., Lenarz, T. (Prof. Dr.); Förderung: DFG, SFB 599, Projekt T1, Cochlear GmbH

Nanostrukturierte Elektroden zur elektrischen Charakterisierung sowie zur Manipulation von Zellen

■ Projektleitung: Paasche, G. (Dr.); Mitarbeiter: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Scheper, V. (Dr.), Anacker, A.; Burghard, A.; Kooperationspartner: Pliquett, U. (PD Dr.), iba, Heilbad Heiligenstadt, Rommel, M. (Dr.), Fraunhofer IISB, Erlangen; Förderung: BMBF, Innomedt 2009

Gewinnung ohrspezifischer Fibroblasten

■ Projektleitung: Paasche, G. (Dr.); Mitarbeiter: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Scheper, V. (Dr.), Anacker, A., Burghard, A.; Kooperationspartner: Pliquett, U. (PD Dr.), iba, Heilbad Heiligenstadt, Rommel, M. (Dr.), Fraunhofer IISB, Erlangen; Förderung: BMBF, Innomedt 2009

Herstellung von Silikon-Compounds zur Ummantelung von Elektrodenkontaktflächen für Implantate mittels Elektrospinning

■ Projektleitung: Paasche, G. (Dr.); Mitarbeiter: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Sindelar, R. (Prof. Dr.), Fachhochschule Hannover, Glasmacher, B. (Prof. Dr.), IMP, Uni Hannover, Cochlear GmbH & Co. KG; Förderung: EFRE

Auditory Nerve Implant (ANI) Project

■ Projektleitung: Lenarz, M. (PD Dr.), Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Pietsch, M. (Dr.), Calixto, R.; Scheper, V. (Dr.), Alken, N.; Kooperationspartner: Lim, H.H. (Dr.), University of Minnesota; Förderung: Cochlear Ltd., Lane Cove, Australia

The Auditory Midbrain Implant (AMI): Concept to Clinical Trials

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Lenarz, M. (PD Dr.); Mitarbeiter: Reuter, G. (Prof. Dr.), Joseph, G., Calixto, R., Scheper, V. (Dr.), Reich, U. (Dr.), Paasche, G. (Dr.); Kooperationspartner: Samii, M. (Prof. Dr.), INI, Samii, A. (Prof. Dr.), INI, Lim, H.H. (Dr.), University of Minnesota; Förderung: DFG, SFB 599, Projekt D2, Cochlear Ltd., Lane Cove, Australia

Three dimensional Auditory Midbrain implant (AMI); Animal Studies

■ Projektleitung: Lenarz, M. (PD Dr.); Mitarbeiter: Calixto R., Salamat, B., Lenarz, T. (Prof. Dr.), Alken, N., Scheper, V. (Dr.); Kooperationspartner: Lim, H.H. (Dr.), University of Minnesota; Förderung: DFG, SFB 599, Projekt D2, Cochlear, Lane Cove, Australia

Auditory Midbrain implant (AMI); Clinical Study in NF2 Patients

■ Projektleitung: Lenarz, M. (PD Dr.); Mitarbeiter: Joseph, G., Rost, U.; Lenarz, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Lim, H.H. (Dr.), University of Minnesota, Shannon, B. (Ph.D.), House Ear Institute, Los Angeles; Förderung: Cochlear Ltd., Lane Cove, Australia

Evaluation the functional properties of inferior colliculus in response to vocalization stimuli in Guinea pigs

■ Projektleitung: Lenarz, M. (PD Dr.); Mitarbeiter: Rode, T.; Hartmann, T.; Calixto, R.; Scheper, V. (Dr.); Kooperations-

partner: Lim, H.H. (Dr.), University of Minnesota; Förderung: BMBF, Bernstein Fokus Neurotechnologie, Neurobionische Kontrollsysteme, Projekt 1C

Stimulation of the Inner Ear via a CSF Jiggler

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Teschner, M. (Dr.), Mojallal, H. (Dr.), Pesch, J.; Kooperationspartner: Lupin, A., University Vancouver; Förderung: Cochlear Ltd., Sydney

Hörrehabilitation mit Hirnstamm Implantaten

■ Projektleitung: Mitarbeiter: Joseph, G., Rost, U.

Innenohrmikrowandler zur Anregung der Perilymphe bei Schwerhörigkeit

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Rissling, L. (Prof. Dr.), Institut für Mikroproduktionstechnik, Leibniz Universität Hannover; Mitarbeiter: Reuter, G. (Prof. Dr.), Bilbal, U.; Förderung: DFG, Einzelantrag

Klinische Studie mit dem neuen implantierbaren Hörsystem C-DACS

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Mojallal, H. (Dr.), Schwab, B. (PD Dr.), Salcher, R. (Dr.); Förderung: Cochlear Ltd., Sydney

Klinische Studie mit dem teilimplantierbaren Hörsystem DACS-PI

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Mojallal, H. (Dr.); Mitarbeiter: Schwab, B. (PD Dr.), Salcher, R. (Dr.), Kruck, S.; Förderung: Phonak Acoustic Implants, Lonay

Optische Stimulation

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Pich, A. (Prof. Dr.), Institut für Technische und Makromolekulare Chemie, RWTH Aachen, Ertmer, W. (Prof. Dr.), Institut für Quantenoptik, Leibniz Universität Hannover; Mitarbeiter: Reuter, G. (Prof. Dr.), Wenzel, G. (Dr.), Scheper, V. (Dr.), Wrzeszcz, A., Wang, L., Rettenmaier, A.; Kooperationspartner: Pau, H.W. (Prof. Dr.), Westhofen, M. (Prof. Dr.), Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Universität Rostock, Schmitz, K.-P. (Prof. Dr.), Institut für Biomedizinische Technik, Universität Rostock, Heisterkamp, A. (Prof. Dr.), Laser Zentrum Hannover

Drug Delivery - Wirkung von BDNF in Kombination mit chronischer elektrischer Stimulation

■ Projektleitung: Paasche, G. (Dr.); Mitarbeiter: Scheper, V. (Dr.), Lenarz, T. (Prof. Dr.); Förderung: Cochlear Ltd, Sydney

Spiralganglienzellerhalt mittels chronischer elektrischer Stimulation

■ Projektleitung: Scheper, V. (Dr.); Mitarbeiter: Paasche, G. (Dr.), Lenarz, T. (Prof. Dr.); Förderung: Cochlear Ltd, Sydney

Wirkung des neurotrophen Faktors Artemin auf Spiralganglienzellen in Zellkulturexperimenten

■ Projektleitung: Scheper, V. (Dr.); Mitarbeiter: Warnecke, A. (Dr.), Buhr, I., Bürger, H.; Förderung: EU-Projekt NanoEar

Nanotechnology-based targeted drug delivery using the inner ear as a model target organ

■ Projektleitung: Scheper, V. (Dr.); Mitarbeiter: Hütten, M., Meyer, H., Voigt, H. (Dr.), Wissel, K. (Dr.), Lenarz, T. (Prof. Dr.), Förderung: EU-Projekt NanoEar

Untersuchung von Oberflächenmaterialien zur Transplantatmaskierung und Optimierung der Nerven-Elektroden-Interaktion bei Cochlea Implantaten

■ Projektleitung: Scheper, V. (Dr.); Mitarbeiter: Werner, D.; Förderung: MedEl, Innsbruck

Drug Eluting Electrode-DEEL

■ Projektleitung: Scheper, V. (Dr.); Mitarbeiter: Wilk, M., Voigt, H. (Dr.); Förderung: MedEl, Innsbruck

Stammzelltechnologie im Innenohr

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Wissel, K. (Dr.), Warnecke, A. (Dr.), Wenzel, G. (Dr.), Generlich, O.; Kooperationspartner: Gross, G. (PD Dr.), HZI Braunschweig; Förderung: DFG, SFB 599, Projekt D2

Einfluss transfizierter Fibroblasten auf kultivierte Spiralganglienzellen

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Warnecke, A. (Dr.), Wissel, K. (Dr.), Sasse, S., Generlich, O.; Kooperationspartner: Gross, G. (PD Dr.), HZI Braunschweig; Förderung: DFG, SFB 599

Erarbeitung optimaler Parameter zur Verbesserung des Überlebens und Neuritenwachstums kultivierter Spiralganglienzellen mittels elektrischer Stimulation

■ Projektleitung: Wissel, K. (Dr.); Mitarbeiter: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Warnecke, A. (Dr.); Scheper, V. (Dr.), Paasche, G. (Dr.), Rieckhoff, A.; Förderung: HiLF MHH

Induktion gerichteten Neuritenwachstums mittels asymmetrischer elektrischer Pulse

■ Projektleitung: Reich, U. (Dr.); Mitarbeiter: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Reuter, G. (Prof. Dr.), Paasche G. (Dr.), Warnecke, A. (Dr.); Förderung: DFG (EAMT)

LMPC als Zelldissociationsmethode zur Untersuchung der Genexpression im hörenden und ertaubten Innenohr

■ Projektleitung: Scheper, V. (Dr.); Mitarbeiter: Wissel, K. (Dr.), Kar, S.; Lenarz, T. (Prof. Dr.); Förderung: EU-Projekt NanoEar

Entwicklung und Evaluation von Sprachverarbeitungsstrategien für Auditory Midbrain Implantate

■ Projektleitung: Büchner, A. (Dr.), Kooperationspartner: Lim, H.H. (Dr.), University of Minnesota; Förderung: Cochlear Ltd., Sydney

Entwicklung und Evaluation von Sprachverarbeitungsstrategien mit erhöhter Frequenzauflösung bei Cochlea-Implantat Patienten

■ Projektleitung: Büchner, A. (Dr.); Förderung: Advanced Bionics, Valencia, Los Angeles

Entwicklung und Evaluation einer neuen Sprachverarbeitungsstrategie MP3000

■ Projektleitung: Büchner, A. (Dr.); Förderung: Cochlear Ltd. Sydney

Erzeugung virtueller Kanäle durch sequentielle Stimulationsfolgen (sequentielles Current-Steering)

■ Projektleitung: Büchner, A. (Dr.); Mitarbeiter: Schüßler, M.; Schmidt, H.; Kooperationspartner: Neben, N., Cochlear GmbH; Förderung: Cochlear Ltd., Sydney

Einfluss des Eingangsdynamikbereiches von Cochlea Implantaten auf die Sprachverständlichkeit bei Störlärm

■ Projektleitung: Büchner, A. (Dr.), Haumann, S.; Förderung: Advanced Bionics, Valencia, Los Angeles

Entwicklung neuer Sprachverarbeitungsstrategien und Anpassmethoden für resthörige Patienten mit einem Hybrid-L Cochlea-Implantat System

■ Projektleitung: Büchner, A. (Dr.); Mitarbeiter: Schüßler, M., Schmidt, H.; Kooperationspartner: Neben, N., Cochlear GmbH; Förderung: Cochlear Ltd., Sydney

Entwicklung von Übertragungsmöglichkeiten niederfrequenter Audiosignale bei Cochlea-Implantat Patienten

■ Projektleitung: Büchner, A. (Dr.); Förderung: Advanced Bionics, European Research Center, Hannover, Ministerium

für Wissenschaft und Kultur Niedersachsen

Evaluation eines Störunterdrückungsalgorithmus zur Verbesserung des Signal-Rausch-Abstands in einer virtuellen Klangwelt

■ Projektleitung: Büchner, A. (Dr.); Mitarbeiter: Saalfeld, H.; Kooperationspartner: Advanced Bionics, European Research Center, Hannover, Ministerium für Wissenschaft und Kultur Niedersachsen

Indikationsstellung und Optimierung des Anpassungsprozesses von Hörgeräten und Cochlea-Implantaten

■ Projektleitung: Büchner, A. (Dr.), Hohmann, V. (Dr.), Uni Oldenburg; Mitarbeiter: Haumann, S.; Kooperationspartner: Herzke, T., Hörtech Oldenburg, Bisitz, T., Hörtech Oldenburg; Förderung: Audiologie Initiative Niedersachsen

Entwicklung eines Remote-Fitting Konzepts mit zugehöriger Software für die Fernanpassung von Cochlea-Implantat Patienten

■ Projektleitung: Büchner, A. (Dr.); Förderung: Auric, Hannover Impuls (Stadt Hannover), Cochlear Ltd., Sydney

Sicherheit von Cochlea Implantaten bei 3 T MRT Bildgebung sowie Artefakte in der Bildgebung

■ Projektleitung: Majdani, O. (PD Dr.); Mitarbeiter: Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.), Leinung, M. (Dr.), Rau, T., Lenarz, T. (Prof. Dr.); Förderung: MedEl, Innsbruck Österreich, INI Hannover

Analyse der Sprachentwicklung bei CI versorgten Kindern zu Entwicklung Norm-Skala der altersabhängigen Sprachentwicklung bei CI Kindern

■ Projektleitung: Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.); Förderung: CIC Hannover

Cochlea-Implantation bei einseitiger Taubheit

■ Projektleitung: Büchner, A. (Dr.); Mitarbeiter: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.); Förderung: Advanced Bionics

Entwicklung einer optimierten Gehörknöchelchenprothese

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Behrens, P. (Prof. Dr.), Institut für Anorganische Chemie, Leibniz Universität Hannover, Müller, P. (PD Dr.), Helmholtz Institut für Infektionsforschung, Braunschweig, Besdo, S. (Dr.), Institut für Kontinuumsmechanik, Leibniz Universität Hannover; Mitarbeiter: Stieve, M. (PD Dr.), Mojallal, H. (Dr.), Voigt, J.; Lensing, R.; Kooperationspartner: Brandes, G. (Dr.), Institut für Zellbiologie und Elektronenmikroskopie, MHH, Abraham H.-G. (Dr.), HZI; Förderung: DFG, SFB 599, Projekt D1

Funktionelle Evaluation von Mittelohrprothesen im Felsenbeinmodell

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Mojallal, H. (Dr.); Stieve, M. (PD Dr.); Förderung: DFG, SFB 599

Entwicklung eines Mittelohrimplantates mit akustisch angepasstem Dämpfungsverhalten

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Stieve, M. (PD Dr.), Horst Scholz GmbH, Wintermantel, E. (Prof.), Lehrstuhl für Medizintechnik Technische Universität München; Förderung: Technologieförderung Nordbayern

Alternative Ankopplungsmethoden der Vibrant Soundbridge am Round Window

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Schwab, B. (PD Dr.), Mojallal, H. (Dr.), Salcher, R. (Dr.), Hinze, A.-L.; Kooperationspartner: Eiber, A. (Dr.), Universität Stuttgart; Förderung: MED-EL, Innsbruck

Klinische Studie mit dem neuen implantierbaren Hörsystem C-DACS

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Mojallal, H. (Dr.), Schwab, B. (PD Dr.), Salcher, R. (Dr.), Mane, P.; Förderung: Cochlear Ltd., Sydney

Entwicklung der neuen objektiven intraoperativen Messmethoden mit dem neuen implantierbaren Hörsystem C-DACS

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Mojallal, H. (Dr.), Mane, P.; Schwab, B. (PD Dr.), Salcher, R. (Dr.), Förderung: Cochlear Ltd., Sydney

Modifizierte Anregung des Innenohres bei DACS-PI am runden Fenster

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Mojallal, H. (Dr.), Schwab, B. (Dr.), Salcher, R. (Dr.); Förderung: Acoustic Implants, Lonay

Audiologische Vergleichstudie in Patienten mit SNHL versorgt mit VSB und konventionellen Hörgeräten

■ Projektleitung: Mojallal, H. (Dr.); Mitarbeiter: Hinze, A.-L.; Förderung: MED-EL Deutschland, Starnberg

Upgradestudie mit dem neuen Audioprozessor Amadé bei VSB-Patienten

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Hinze, A.-L., Mojallal, H. (Dr.); Förderung: MED-EL Deutschland, Starnberg

Audiologische Evaluierungsstudie des knochenverankerten Hörsystems Ponto (Oticon) in Patienten mit Mittelohrschwerhörigkeit

■ Projektleitung: Mojallal, H. (Dr.); Mitarbeiter: Giere, T.; Förderung: Oticon Medical, Amstelveen, Niederlande

Gacyclidine als alternative Tinnitus-Therapie

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Schwab, B. (PD Dr.), Wenzel, G. (Dr.), Voigt, H. (Dr.); Förderung: LOM, Neurosystem, Valencia, Los Angeles

Tinnilec

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.), Schwab, B. (PD Dr.), Wenzel, G. (Dr.), Wessolek, E. (Dr.); Förderung: Neurelec

Tinnitus-Therapie mittels akustischer Modulation zentraler neuronaler Netzwerke

■ Projektleitung: Tass, P. (Prof. Dr.), Forschungszentrum Jülich, Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Wenzel, G. (Dr.), Mojallal, H. (Dr.); Kooperationspartner: Freund, H.J. (Prof. Dr.), INI Hannover; Förderung: LOM, Forschungszentrum Jülich

Sekundärprävention einer Anpassungsstörung bei anhaltendem Tinnitus - Medienbasierte Programm vs. Gruppenschulung

■ Projektleitung: Jäger, B. (PD Dr.), Psychosomatik & Psychotherapie, MHH, Lenarz, T. (Prof. Dr.), Schwartz, F.-W. (Prof. Dr.), Gesundheitsstrukturforschung, MHH; Mitarbeiter: Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kröner-Herwig, B. (Prof. Dr.), Klinische Psychologie, Universität Göttingen; Förderung: BMBF

Ausbau und Weiterentwicklung eines Kompetenzzentrums Hören / Translationsforschung (Audiologie Initiative Niedersachsen)

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kollmeier, B. (Prof. Dr.), Oldenburg; Förderung: Ministerium für Wissenschaft und Kultur Niedersachsen

Bewertung der Aussagefähigkeit klinisch audiologischer Diagnoseverfahren und Optimierung des Diagnose-Inventars (Audiologie Initiative Niedersachsen)

■ Projektleitung: komm. Haumann, S.; Brand, T. (Dr.), Oldenburg; Kooperationspartner: Meyer, R., Uni Oldenburg, Bisitz, T., Hörtech Oldenburg; Förderung: Ministerium für Wissenschaft

Neufassung des HNO-ärztlichen Begutachtungsprozesses des Hörvermögens (Audiologie Initiative Niedersachsen)

■ Projektleitung: Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.), Wagener, K. (Dr.), Oldenburg; Mitarbeiter: Thiele, C. (Dr.); Kooperationspartner: Universität Oldenburg; Förderung: Ministerium für Wissenschaft und Kultur Niedersachsen

Modellbasierte Optimierung der individuellen akustischen Hörgeräte-Anpassung (Audiologie Initiative Niedersachsen)

■ Projektleitung: Mojallal, H. (Dr.), Blau, M. (Prof. Dr.), Oldenburg; Mitarbeiter: Teschner, M. (Dr.), Thiele, C. (Dr.); Kooperationspartner: Fachhochschule Oldenburg/Ostfriesland/Westfalen; Förderung: Ministerium für Wissenschaft und Kultur Niedersachsen

Modellbasiert Hörsysteme „Verfahren zur Anpassung von technischen Hilfen

■ Projektleitung: Mojallal, H. (Dr.); Kooperationspartner: Kollmeier, B. (Prof. Dr.), Universität Oldenburg; Förderung: BMBF Projekt, Teilprojekt 3

Stellenwert der Multifrequenztympanometrie in der Mittelohrdiagnostik

■ Projektleitung: Stieve, M. (PD Dr.); Förderung: Auric

Hurdig: Netzwerk für multilinguale Hör- und Sprachverständlichkeits-Diagnostik

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Kollmeier, B. (Prof. Dr.), Universität Oldenburg; Mitarbeiter: Büchner, A. (Dr.), Mojallal, H. (Dr.), Wardenga, N.; Kooperationspartner: Universität Oldenburg; Fachhochschule OOW, HörTech gGmbH, Hörzentrum Oldenburg GmbH; Förderung: EFRE und Land Niedersachsen

Untersuchungen des Insertionstrauma von hörerhaltenden CI-Elektroden mittels Mikro-CT und Volumen-CT

■ Projektleitung: Neuburger, J. (Dr.); Mitarbeiter: Shikhaliyev, M. (Dr.); Lenarz, T. (Prof. Dr.)

Navigationsgesteuerte Positionierung von Endosonographiesonden bei Hals-Eingriffen

■ Projektleitung: Majdani, O. (PD Dr.); Mitarbeiter: Leinung, M. (Dr.); Rau, T.; Lenarz, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Overhoff, FH Gelsenkirchen; Förderung: Hitachi Deutschland

Minimal-invasiver Zugang zur lateralen Schädelbasis, exemplarisch anhand von Cochlea Implantat-Operationen, mittels Mikro-Stereotaxie-Rahmen

■ Projektleitung: Majdani, O. (PD Dr.); Mitarbeiter: Rau, T.; Lenarz, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Labadie, R., Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN

Einsatz der OCT Bildgebung zur medizinischen Nahfeldnavigation

■ Projektleitung: Majdani, O. (PD Dr.); Eckardt, F., Würfel, W.; Kooperationspartner: Reitmeier, E. (Prof. Dr.), IMR, Uni Hannover; Heimann, B. (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Mikroskopgestützte Tumorgrenzenerkennung mittels 5-ALA induzierter Fluoroskopie (Blau 400)

■ Projektleitung: Leinung, M. (Dr.); Mitarbeiter: Schwab, B. (PD Dr.); Majdani, O. (PD Dr.); Lenarz, T. (Prof. Dr.); Förderung: Carl Zeiss Meditec, Oberkochen

Mikroskopgestützte Quantifizierung der Perfusion von Osler-Knötchen und andere vaskulopathisch bedingte Raumforderungen in Kopf- und Halsbereich mittels Indocyanin-Grün- Fluoreszenzsystem (IR 800)

■ Projektleitung: Leinung, M. (Dr.); Mitarbeiter: Schwab, B. (PD Dr.); Majdani, O. (PD Dr.); Lenarz, T. (Prof. Dr.); Förderung: Carl Zeiss Meditec, Oberkochen

Multiphotonmikroskopie zur Gewebedifferenzierung und Entwicklung eines intraoperativen Einsatzes

■ Projektleitung: Leinung, M. (Dr.); Heisterkamp, A. (Prof. Dr.), Laserzentrum Hannover; Förderung: DFG, SFB Transregio 37, Projekt Q1

Randomisierte Phase II- Studie: Einsatz einer TPF-Chemotherapie (Kurzinduktion) vor TPF-Induktion und Radiotherapie mit oder ohne Cetuximab in der Primärtherapie des nur durch Laryngektomie operablen Larynx-/Hypopharynxkarzinoms

■ Projektleitung: Stieve, M. (PD Dr.); Lenarz, T. (Prof. Dr.); Shikhaliyev, M. (Dr.); Kooperationspartner: Dietz, A. (Prof. Dr.), Universität HNO-Klinik Leipzig; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Photodynamische Therapie von Kopf-Hals Tumoren

■ Projektleitung: Stieve, M. (PD Dr.); Shikhaliyev, M. (Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe

Entwicklung von Leitlinien zur Behandlung von Tumoren im HNO-Bereich

■ Projektleitung: Stieve, M. (PD Dr.); Lenarz, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Tumorzentrum Hannover; Förderung: Tumorzentrum Hannover

Intraoperative Bildung bei Kopf-Hals-Operationen

■ Projektleitung: Stieve, M. (PD Dr.); Mitarbeiter: Durisin, M. (Dr.), Shikhaliyev, M. (Dr.), Haurisa, L.; Förderung: Hitachi Medical

Endosonographie bei Eingriffen im Kopf-Hals-Bereich

■ Projektleitung: Stieve, M. (PD Dr.); Mitarbeiter: Durisin, M. (Dr.), Shikhaliyev, M. (Dr.), Haurisa, L.; Förderung: Hitachi Medical

Degradable Nasennebenhöhlenstents aus Magnesium

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Bach, F.-W. (Prof. Dr.), Institut für Werkstoffkunde, Leibniz Universität Hannover, Kietzmann, M. (Prof. Dr.), Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover; Mitarbeiter: Schwab, B. (PD Dr.), Kramer, S.; Kooperationspartner: Bäumer, W. (Dr.), Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover; Förderung: DFG, SFB 599, Projekt R1

Entwicklung und tierexperimentelle Erprobung oberflächenfunktionalisierter Tubenstents zur Behandlung von Belüftungsstörungen des Mittelohres

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Paasche, G. (Dr.), Scheper, V. (Dr.), Wissel, K. (Dr.), Calixto, R., Ullrich, F., Kramer, S.; Kooperationspartner: Behrend, D. (Prof. Dr.), IBMT Universität Rostock, Pau, H.W. (Prof. Dr.), HNO Universität Rostock; Förderung: BMBF, Remedis, Teilprojekt C3

Originalpublikationen

Aliuos P, Fadeeva E, Chichkov B, Lenarz T, Reuter G. Untersuchung der Adhäsionskräfte von Fibroblasten auf Mikrostrukturierten Oberflächen mittels Rasterkraftmikroskopie (AFM). Biomed Tech (Berl) 2010;55(Suppl.1):3

Bach FW, Bormann D, Seitz JM, Borchers L, Hübsch C, Jendras M, Stiesch M, Behrens P, Menzel H, Ostermeier S, Denkena B, Glasmaier B, Lenarz T. Forschungsrichtungen der Materialentwicklung im Sonderforschungsbereich Biomedizintechnik. Biomed Tech (Berl) 2010;55(Suppl.1):97-100

Badar M, Hemmen K, Nimt M, Stieve M, Stiesch M, Lenarz T, Hau-

ser H, Möllmann U, Vogt S, Schnabelrauch M, Mueller P. Evaluation of Madurahydroxylactone as a Slow Release Antibacterial Implant Coating. The open biomedical engineering journal 2010;4:263-270

Battmer RD, Backous DD, Balkany TJ, Briggs RJ, Gantz BJ, van Hasselt A, Kim CS, Kubo T, Lenarz T, Pillsbury H C 3rd, O'Donoghue GM. International classification of reliability for implanted cochlear implant receiver stimulators. Otol Neurotol 2010;31(8):1190-1193

Baumgartner WD, Böheim K, Hagen R, Müller J, Lenarz T, Reiss S, Schlögel M, Mlynski R, Mojallal H, Colletti V, Opie J. The vibrant soundbridge for conductive and mixed hearing losses: European

- multicenter study results. *Adv Otorhinolaryngol* 2010;69:38-50
- Buechner A, Brendel M, Lesinski-Schiedat A, Wenzel G, Frohne-Buechner C, Jaeger B, Lenarz T. Cochlear implantation in unilateral deaf subjects associated with ipsilateral tinnitus. *Otol Neurotol* 2010;31(9):1381-1385
- Buechner A, Brendel M, Saalfeld H, Litvak L, Frohne-Buechner C, Lenarz T. Results of a Pilot Study With a Signal Enhancement Algorithm for HiRes 120 Cochlear Implant Users. *Otol Neurotol* 2010;31(9):1386-1390
- Durisin M, Bartling S, Arnoldner C, Ende M, Prokein J, Lesinski-Schiedat A, Lanfermann H, Lenarz T, Stöver T. Cochlear osteoneogenesis after meningitis in cochlear implant patients: a retrospective analysis. *Otol Neurotol* 2010;31(7):1072-1078
- Ehlert N, Lüssenhop T, Hoffmann A, Gross G, Müller PP, Stieve M, Lenarz T, Behrens P. Amino-modified silica surfaces efficiently immobilize bone morphogenetic protein 2 (BMP2) for medical purposes. *Acta Biomater* 2011;7(4):1772-1779
- Frohne-Buechner C, Brendel M, Saalfeld H, Buechner A, Lenarz T. Evaluation of the Built-In TCoil of the Behind-the-Ear Sound Processor Harmony. *Cochlear Implants International* ;11(Suppl. 1):412-415(4)
- Frohne-Buechner C, Büchner A, Kreibohm K, Brendel M, Rühl S, Lesinski-Schiedat A, Lenarz T. Understanding in Everyday Life Situations; Results from Paediatric Cochlear Implant Users. *Cochlear Implants International* ;11(Suppl. 1):291-295(5)
- Gärtner L, Büchner A, Joseph G, Neuburger J. Fallstudie: Intra-cochleär messbares Summenaktionspotenzial ohne subjektiven Höreindruck nach Cochlea-Implantat-Versorgung. *GMS Curr Posters Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2010;6:Doc78
- Giesemann AM, Goetz F, Neuburger J, Lenarz T, Lanfermann H. Appearance of hypoplastic cochleae in CT and MRI: a new subclassification. *Neuroradiology* 2011;53(1):49-61
- Hahn A, Stöver T, Paasche G, Löbler M, Sternberg K, Rohm H, Barcikowski S. Therapeutic window for bioactive nanocomposites fabricated by laser ablation in polymer-doped organic liquids. *Advanced Engineering Materials* 2010;12(5):B156-B162
- Haumann S, Lenarz T, Büchner A. Speech perception with cochlear implants as measured using a roving-level adaptive test method. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2010;72(6):312-318
- Hoffstetter M, Schardt F, Lenarz T, Wacker S, Wintermantel E. Parameter study on a finite element model of the middle ear. *Biomed Tech (Berl)* 2010;55(1):19-26
- Janssen S, Baumgartner M, Bremer M, Warszawski A, Stieve M, Eckardt A, Karstens JH, Meyer A. Re-irradiation of head and neck cancer-impact of total dose on outcome. *Anticancer Res* 2010;30(9):3781-3786
- Kontorinis G, Giourgas A, Neuburger J, Lesinski-Schiedat A, Lenarz T. Long-term evaluation of Cochlear implantation in Cogan syndrome. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2010;72(5):275-279
- Kontorinis G, Lenarz T, Schwab B. Anatomic limitations in implantation of middle ear transducer and carina middle ear implants. *Laryngoscope* 2010;120(11):2289-2293
- Kontorinis G, Schwab B. Bilateral otosclerosis in a child with esophageal atresia, protruding ears, hyperopia, clinodactyly, and broad thumbs: a unique clinical presentation. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;39(5):E28-34
- Kurzweg T, Dalchow CV, Bremke M, Majdani O, Kureck I, Knecht R, Werner JA, Teymoortash A. The value of digital volume tomography in assessing the position of cochlear implant arrays in temporal bone specimens. *Ear Hear* 2010;31(3):413-419
- Majdani O, Schuman TA, Haynes DS, Dietrich MS, Leinung M, Lenarz T, Labadie RF. Time of cochlear implant surgery in academic settings. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;142(2):254-259
- Maser F, Iwers L, Majdani O. Das LEOPARD-Syndrom. *Laryngorhinootologie* 2010;89(10):616-617
- Neuheiser A, Lenarz M, Reuter G, Calixto R, Nolte I, Lenarz T, Lim HH. Effects of pulse phase duration and location of stimulation within the inferior colliculus on auditory cortical evoked potentials in a Guinea pig model. *J Assoc Res Otolaryngol* 2010;11(4):689-708
- Noble JH, Majdani O, Labadie RF, Dawant B, Fitzpatrick JM. Automatic determination of optimal linear drilling trajectories for cochlear access accounting for drill-positioning error. *Int J Med Robot* 2010;6(3):281-290
- Plant D, Flynn E, Mbarek H, Dieudé P, Cornelis F, Arlestig L, Dahlqvist SR, Goulielmos G, Boumpas DT, Sidiropoulos P, Johansen JS, Ornbjerg LM, Hetland ML, Klareskog L, Filer A, Buckley CD, Raza K, Witte T, Schmidt RE, Worthington J. Investigation of potential non-HLA rheumatoid arthritis susceptibility loci in a European cohort increases the evidence for nine markers. *Ann Rheum Dis* 2010;69(8):1548-1553
- Rau TS, Majdani O, Hussong A, Lenarz T, Leinung M. Determination of the curling behavior of a preformed cochlear implant electrode array. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2010;DOI:10.1007/s11548-010-0520-x
- Schwab B, Durisin M, Kontorinis G. Investigation of Balance Function Using Dynamic Posturography under Electrical-Acoustic Stimulation in Cochlear Implant Recipients. *Int J Otolaryngol* 2010;2010:978594
- Schwab B, Kontorinis G. Pressure and temperature changes in vitro applications with the laser and their implications for middle ear surgery. *Int J Otolaryngol* 2010;2010:237521
- Schwab B, Kontorinis G. Influencing factors on the vestibular function of deaf children and adolescents - evaluation by means of dynamic posturography. *The open otorhinolaryngology journal* 2010;4:98-106
- Song YP, Schlesinger F, Ragancokova D, Calixto R, Dengler R, Krampfl K. Changes in extracellular pH affect glycine receptor channels expressed in HEK 293 cells. *Eur J Pharmacol* 2010;636(1-3):59-64

Teschner M, Greiner L, Lenarz T. Magnetbasierte Septumepithesen als Therapieoption einer inoperablen Septumperforation: erste Ergebnisse. *Ger Med Sci* 2010;Doc10hnod641

Teschner M, Lenarz T, Battmer RD. The influence of post-meningitic obliteration and ossification of the cochlea on cochlear microphonics. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267(10):1547-1550

Waldfahrer F, Iro H, von Brevern M, Fetter M, Hamann KF, Holube I, Lenarz T, Lesinski-Schiedat A, Stoll W, von Stuckradt-Barre S, Westhofen M. Verkehrsmedizinische Begutachtung in der HNO-Heilkunde: Aktuelle Aspekte. *HNO* 2010;58(2):110-2, 114-6

Warnecke A, Scheper V, Buhr I, Wenzel GI, Wissel K, Paasche G, Berkingali N, Jorgensen JR, Lenarz T, Stöver T. Artemin improves survival of spiral ganglion neurons in vivo and in vitro. *Neuroreport* 2010;21(7):517-521

Willenborg KM, Götz F, Lenarz T, Lesinski-Schiedat A. Schwerhörigkeit bei Drillingen. *Laryngorhinootologie* 2010;89(8):485-488

Abstracts

2010 wurden 22 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Majdani, O. (PD Dr. med.): Bildgestützte Chirurgie, intraoperative Navigationssysteme und robotische Assistenzsysteme - aktuelle Entwicklungen im Bereich der Kopf- und Halschirurgie.

Stieve, M. (PD Dr. med.): Head and Neck Cancer - Eine interdisziplinäre Herausforderung.

Promotionen

Mojallal, H. (Dr. rer. biol. hum.): Deskription und Normierung neuer Methoden zur funktionellen Evaluierung von Mittelohrprothesen.

Maser, F. (Dr. med.): Die Rolle des Transkriptionsfaktors NF- κ B bei der mechanischen Dehnung von pulmonalen Strukturzellen.

Rühl, S. (Dr. rer. biol. hum.): Bimodale CI-Versorgung im Vergleich zur unilateralen und bilateralen CI-Versorgung bei erwachsenen CI-Patienten.

Master

Kanert, W. (M.Sc.): Medizinische Physik

Wissenschaftspreise

Lenarz, Th. (Prof. Dr.): Schindler Lecture (San Francisco): Current status and future advances in auditory implants.

Medizinische Hochschule Hannover: Financial Times, Preisträger Ideenpark Gesundheitswirtschaft Telemedizinische Vernetzung bei der Nachsorge von Patienten mit einem Cochlea-Implantat (Highteck-Hörhilfe für Gehörlose).

Wenzel, G. (Dr.): Head and Neck Optical Diagnostics Society, Best Scientific Presentation 2010 „Laser Hearing Aids“.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Lenarz, Th. (Prof. Dr. med.): Fachgutachter der DGA; Mitglied Gutachtergremium des BMBF; Fachgutachter für folgende Zeitschriften: „Otology & Neurotology“; „HNO“; „Laryngo-Rhino-Otologie“; „The Laryngoscope“; „European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck“; „BMC Neurology“; „Acta Otorhinolaryngologica“; Herausgeberschaften: Mitherausgeber der Zeitschrift „Laryngo-Rhino-Otologie“; Beirat „HNO“; Editorial Board „Otology & Neurotology“; Zeitschrift für „Audiologie“; „Cochlear Implant International“; „European Archives of Otorhinolaryngology“; Mitglied des Editorial Board des „International Advanced Otology Journal“; Forschungsverbände: Sonderforschungsbereich 599 „Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen“ (Sprecher), Transdisziplinärer SFB in Zusammenarbeit der Medizinischen Hochschule, der Leibniz Universität Hannover und der Tierärztlichen Hochschule Hannover; SFB TR37 „Mikro- und Nanosysteme in der Medizin“: EU Projekt „Nano Ear“; Exzellenzcluster „Hearing and its disorders“ in Zusammenarbeit mit der Universität Oldenburg; Audiologie Initiative Niedersachsen (Landesförderung); BMBF-Projekte Gentle CI und Smart CI; BMBF Verbundprojekt „Bernstein Fokus Neurotechnologie“; BMBF Verbundprojekt „REMEDI“; Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie; Deutsche Gesellschaft für Audiologie (DGA), Vorstand, Past President; European Federation of Audiological Societies (EFAS), Past President; European Skull Base Society (ESBS), Council Member; European Academy of Otology & Neurotology (EANO); Deutsche Gesellschaft für Stammzellforschung e.V.; The Politzer Society, Inc; Deutsche Gesellschaft für Schädelbasischirurgie e.V., Präsident; Deutsche Gesellschaft für Biomedizintechnische Technik, Vizepräsident; Deutsche Gesellschaft für Computer- und Roboterrassistierte Chirurgie (CURAC); Deutsche Akademie der Technikwissenschaften (Acatech); Medizinisch technischer Ausschuss des BMBF; Korrespondierende Mitgliedschaften: American Association of Otolaryngology; Slowakische HNO-Gesellschaft; Österreichische HNO-Gesellschaft; Belgische HNO-Gesellschaft.

Patente

Dudziak, S; Rau, T.; Majdani, O. (PD Dr.); Lenarz, T. (Prof. Dr.): Multi-Aktoren-Array zur gezielten Verformung eines Implantates (Thema GentleCI).

Lenarz, T. (Prof. Dr.); Schmitz, K.-P. (Prof. Dr. Ing.); Sternberg, K. (Prof. Dr.); Behrend, D. (Prof. Dr.); Martin, D.; Williams, S.: Drug-eluting Cochlear Implant.

Abteilung Experimentelle Otologie

■ Leiter: Prof. Dr. Andrej Kral

Tel.: 0511 / 532-7272 • E-Mail: kral.andrej@mh-hannover.de • www.vianna.de

Forschungsprofil

Die Abteilung für experimentelle Otologie fügt sich in den Schwerpunkt Biomedizinische Technik und Implantate der MHH.

Die Abteilung konzentriert sich auf drei Fragestellungen:

1. Neuroprothetik: In den letzten Jahren brachte der Einsatz von Cochlea-Implantaten einen beträchtlichen Fortschritt in der Therapie von Gehörlosigkeit. Dafür ist aber eine Differenzierung der Ursachen von Gehörlosigkeit unerlässlich - auf diesen Gebiet untersuchen wir in Kollaboration mit anderen Instituten die Zirkulation des Kaliums in der Endolymphe (Gröger et al., 2010). Cochlea-Implantate selbst können weiter verbessert werden: Das elektrische Feld breitet sich (bei homogener Umgebung) kugelförmig im Raum aus, und kann nur rudimentär auf einen Ort gezielt werden.

Neuroprothetik erfordert aber häufig eine sehr gezielte Stimulation. Eine Möglichkeit, dieses Problem zu lösen, bietet die Stimulation mit kohärentem „Licht“ (Laser). Der Wirkungsmechanismus ist noch nicht geklärt, wir konnten aber nachweisen, dass daran Druckwellen beteiligt sind, die bei der Interaktion des Lasers mit dem Gewebe stattfinden (Teudt et al., 2011, IEEE Trans Biomed Eng, akzeptiert, im Druck). Ein weiterer Schwerpunkt auf diesem Gebiet wäre die Entwicklung von neuen objektiven Messmethoden zur Diagnostik des Hörnervzustands. Das könnte helfen, Bereiche der starken Degeneration vom Hörnerv bei der Stimulation zu vermeiden.

2. Entwicklungs-Neurophysiologie und neuronale Plastizität: Der Erfolg einer Cochlea-Implantation basiert auch auf der Fähigkeit des Gehirns die künstliche Reizung interpretieren zu lernen. Die Fragestellung nach „Nature or Nurture“, also nach reizevozierten Entwicklungsschritten des auditorischen Systems, ist wissenschaftlich höchst relevant. Auf diesen Gebiet sind viele Fragen nach wie vor ungeklärt. Wir untersuchen, worauf die sensiblen Entwicklungsphasen basieren und warum manche davon „kritisch“ (also nicht reversibel) sind. Wir untersuchen, wie sich Neurone in funktionale „Assemblies“ formieren und welche Rolle dabei die Hörerfahrung spielt. Wir konnten nachweisen dass ein komplexes Muster an kortikaler Aktivität, die durch eine Cochlea-Implantation angeregt wird, in Gehörlosigkeit deutlich verändert ist und manche Eigenschaften des elektrischen Reizes gar nicht kortikal repräsentiert werden können (Kral et al., 2009, J Neurosci; Tillein et al., 2010). Unsere neuesten Arbeiten untersuchen, wie die Interaktion von einzelnen auditorischen Hirnarealen miteinander ist („bottom-up“ vs. „top-down“ Interaktionen) und welche Funktion den sog. „cross-modalen“ Reorganisationsprozessen bei der Deprivation zufällt (Lomber et al., 2010). Objektive Merkmale der Hirnreifung nach einer Cochlea-Implantation könnten als klinische Werkzeuge eingesetzt werden, um den Erfolg zu optimieren und zu verfolgen (Kral und O'Donoghue, 2010). Eine wichtige klinische Fragestellung, die dabei beantwortet werden sollte, ist der Grund für nicht erfolgreiche Cochlea-Implantationen bei Kindern. Systematische Studien dieses Effekts sind bislang ausgeblieben, zum Teil weil über Misserfolge nicht systematisch berichtet wird. Obwohl der Anteil dieser Patienten recht gering ist, würde eine Aufklärung der Gründe einen wesentlichen Beitrag bei Eliminierung der konnatalen Gehörlosigkeit spielen.

3. Zentrale Neuroprothetik: Einige Patienten können leider nicht von einem Cochlea-Implantat profitieren, da die anatomischen Bedingungen im Innenohr ungünstig sind. Bei diesen Patienten kommen zentrale Prothesen zum Einsatz („auditory brainstem implants“ oder weiter zentral liegende Prothesen, z.B. im Colliculus inferior). Diese Prothesen bringen aufgrund der komplizierten funktionalen Organisation dieser Kerne noch nicht die optimalen Resultate. Um die Erfolge dieser Prothesen zu erhöhen, muss die Stimulationsstrategie auf die neurophysiologischen Charakteristiken

dieser Kerne angepasst werden. Hier ist weitere Forschung dringend erforderlich.

Forschungsprojekte

Räumliches Hören bei kongenitaler Deprivation

Die auditorischen Areale A1, PAF und DZ dienen der Lokalisation der Schallquelle im Raum. Wir konnten nachweisen, dass die cortikale binaurale Repräsentation durch kongenitale Gehörlosigkeit beeinträchtigt wird. Mit Komplexitätsanalysen der Einzelzellantworten untersuchen wir, ob das naive neuronale Netzwerk bei binauraler Stimulation eine einfachere („zufällig zusammengesetzte“) funktionale Architektur aufweist. Um eine vermutete Entkopplung der höheren Areale vom primären Feld in Gehörlosigkeit (Kral and Eggermont, 2007) nachzuweisen, wird die funktionale Kopplung von PAF und DZ mit A1 unter elektrischer binauraler Stimulation und visuellen/somatosensorischer Stimulation untersucht.

Korrelations- und Kausalitätsanalysen der Aktivität sollen die Stärke der funktionalen Kopplung während der binauralen Verarbeitung schichtspezifisch bei hörenden und gehörlosen Tieren vergleichen. Die Daten würden Rückschlüsse über Mechanismen der Defizite bei angeborener Gehörlosigkeit, besonders in Schallquellenlokalisierung, ermöglichen.

■ Projektleitung: Kral, Andrej (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Sharma, Anu (Prof. Dr.), University of Colorado, USA, Tillein, Jochen (Dr.), MedEl Comp. Innsbruck, Österreich; Förderung: DFG (Kr 3370)

Weitere Forschungsprojekte

Cross-modale Reorganisation des auditorischen Cortex bei kongenitaler Gehörlosigkeit

■ Projektleitung: Kral, Andrej (Prof. Dr.) Lomber, Stephen G (Prof. Dr.), University of Western Ontario; Kooperationspartner: Lomber, Stephen G. (Prof. Dr.), University of Western Ontario; Förderung: National Institute of Health, USA

Reorganisation der Konnektivität des auditorischen Cortex bei kongenitaler Gehörlosigkeit

■ Projektleitung: Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr. med.), Barone, Pascal (Dr.), CERCO. Univ. Paul Sabatier, Toulouse, Frankreich; Kooperationspartner: Barone, Pascal (Dr.), CERCO. Univ. Paul Sabatier, Toulouse, Frankreich; Förderung: MHH / CERCO

Originalpublikationen

Gröger N, Fröhlich H, Maier H, Olbrich A, Kostin S, Braun T, Boettger T. SLC4A11 prevents osmotic imbalance leading to corneal endothelial dystrophy, deafness, and polyuria. *J Biol Chem* 2010;285(19):14467-14474

Lomber SG, Meredith MA, Kral A. Cross-modal plasticity in specific auditory cortices underlies visual compensations in the deaf. *Nat Neurosci* 2010;13(11):1421-1427

Tillein J, Hubka P, Syed E, Hartmann R, Engel AK, Kral A. Cortical representation of interaural time difference in congenital deafness. *Cereb Cortex* 2010;20(2):492-506

Übersichtsarbeiten

Kral A, O'Donoghue GM. Profound deafness in childhood. *N Engl J Med* 2010;363(15):1438-1450

Abstracts

2010 wurden 10 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kral, Andrej (Prof. Dr.): Editorial Board, *General Physiology and Biophysics*.

Klinik für Phoniatrie und Pädaudiologie

■ Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Ptok

Tel.: 0511 / 532-9110 • E-Mail: Ptok.martin@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/paedaud.html

Forschungsprofil

Während in früheren Generationen die Unfähigkeit zu manueller Tätigkeit den Krankheitsbegriff wesentlich geprägt hat, so gewinnen heutzutage kommunikative Fähigkeiten zunehmend an Bedeutung. So zeigen Untersuchungen von Ruben, dass der volkswirtschaftliche Verlust durch eine beeinträchtigte Kommunikationsfähigkeit alleine in den USA jährlich in einer Größenordnung von mehr als 100 Mrd. US\$ liegt. Es hat sich gezeigt, dass unter Arbeitslosen diejenigen besonders schwer in eine Arbeitsstelle zu vermitteln sind, deren sprachliche Kommunikation eingeschränkt ist. Dabei spielen sowohl Beeinträchtigungen der impressiven (Hören) als auch expressiven (Sprache, Sprechen, Stimme) Kommunikation eine Rolle. Ganz unabhängig davon ist es für die Betroffenen und deren Angehörige ein schwerer Schicksalsschlag, wenn durch Hör-, Sprach-, Sprech- oder Stimmstörungen der Informationsaustausch gravierend beeinträchtigt ist. Insbesondere bei kindlichen Hörstörungen kann eine nicht oder zu spät behandelte Hörstörung zu irreversiblen Schäden führen, die nicht nur die Entwicklung auf sprachlicher, sondern auch auf intellektueller, sozialer und emotionaler Ebene bleibend behindert. Denn die Einschränkung von Sprech- und Sprachfähigkeiten hat nach heutigem Wissen häufig außerdem auch alltagsrelevante Auswirkungen auf die Schriftsprach- und Lesekompetenzen. Ausreichende Fertigkeiten in diesem Bereich sind aber in der gesamten Arbeitswelt nicht mehr wegzudenken.

Schluckstörungen, die bei zunehmendem Lebensalter an Bedeutung gewinnen oder im Rahmen von individuellen Faktoren wie Schlaganfällen und Unfällen mit Schädelhirntrauma häufig auftreten, haben weiterhin einen großen Forschungsbedarf, denn ihre Folgen sind nicht nur essentiell lebensqualitätsmindernd, sondern zeigen eine hohe Mortalitätsrate. Die Klinik für Phoniatrie und Pädaudiologie der MHH hat mit der Vertretung des medizinischen Fachgebietes, das sich mit Kommunikationsstörungen hochspezialisiert auseinandersetzt, die Verpflichtung, die gravierenden Auswirkungen von Kommunikationsstörungen und Schluckstörungen, ihre Diagnostik und die Möglichkeiten der Intervention hinsichtlich ihrer pathophysiologischen Grundlagen zu untersuchen. Wir stellen uns dieser Verpflichtung mit Forschungsprojekten: zum Erkenntnisgewinn bei Kommunikations- und Schluckstörungen, ihren induzierenden Mechanismen sowie zur Entwicklung rational begründeter Diagnose- und Therapiekonzepte.

Forschungsprojekte

Entwicklung eines zirkulären Knochenleitungshörers

Die in konventionellen Hörgeräten verwendeten Luftleitungshörer (Lautsprecher) LLH haben bauartbedingt Frequenzgänge, die nicht alle für das Sprachschallsignal wichtigen Frequenzen abdecken. Somit „fehlen“ bei der konventionellen Hörgeräteversorgung mit LLH wichtige Signalanteile. Alternativ vorgeschlagene Versorgungen mit (teil-) implantierbaren Hörgeräten, die über einen „Floating mass transducer“ FMT direkt die Gehörknöchelkette antreiben, sind zwar bereits im klinischen Einsatz, gerade im Hochtonbereich haben sie sich aber hinsichtlich ihrer wirksamen Verstärkungsleistung nicht als überlegen erwiesen. Außerdem sind sie mit einem operativen, den Schädelknochen eröffnenden, z.T. die Gehörknöchelkette destruierenden Eingriff verbunden.

Für Patienten mit speziellen Versorgungsbedürfnissen, z.B. bei Mittelohrfehlbildungen oder einseitiger Taubheit, sind Knochenleitungshörer (KLH) entwickelt worden. Für sie gilt ebenfalls, dass der Frequenzgang unbefriedigend ist. Außerdem erfordern sie entweder das permanente Tragen eines Kopfbügels oder -bandes oder es ist erforderlich, eine

Übertragungsschraube in das Felsenbein zu bohren.

Im hier beantragten Projekt soll ein Hörgerätehörer mit einem Verstärkungsbereich entwickelt werden, der signifikant größer ist als der bisheriger Hörer (LLH und KLH) einschließlich der FMT. Der angestrebte Verstärkungsbereich soll nicht nur das relevante Sprachschall-spektrum abdecken, sondern auch darüber hinaus für die Konstruktion von Hybrid - Hören (LLH kombiniert mit KLH) und sogenannter Transpositionsgeräte (Frequenzen des Sprachschalls werden zur besseren Perzeption in andere, höhere Frequenzen übertragen) geeignet sein.

Das zu erstellende Labormuster soll als individuell adaptierbarer, zirkulärer Knochenleitungs-Gehörgangshörer auf der Basis von piezokeramischen Multilayer-Aktoren entwickelt werden. Damit werden zusätzlich weitere bekannte Nachteile bisheriger Hörer, wie Okklusionseffekt, erforderliche Operation etc. vermieden.

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Sattel, Thomas (Prof. Dr. Ing), Technische Universität Ilmenau Kinkel, Martin (Dr.), Hörgeräte KIND Pertsch, Patrick (Dr.), PI Ceramics; Förderung: Innovationswettbewerb BMBF

Weitere Forschungsprojekte

Konzeption und Entwicklung einer anforderungsgerechten Behandlungsmethodik zur wirkungsvollen Therapie von Schluckbeschwerden

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr. hc.); Kooperationspartner: Schleißing, Michael PHYSIOMED; Förderung: ZIM, BMWI

Untersuchungen zur konvergenten und prädiktiven Validität eines Prüfmateri als zur basalen phonologischen Verarbeitung

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr. h.c.)

Variabilität der Zungen-Rinnenbildung zur Realisation alveolarer und postalveolarer Frikative und deren Beziehung zu ausgewählten spektralanalytischen Merkmalen

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr. h.c.)

Untersuchungen zur pharyngealen 24-Stunden-pH-Metrie zur Detektion des extraösophagealen Refluxes bei Dysphonie

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr. h.c.)

Effekte der neuromuskulären Elektrostimulation auf die Funktion des oberen Ösophagussphinkters bei Nahrungsaufnahme

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr. h.c.)

Untersuchungen zur pharyngo-ösophagokortikalen Projektion mit besonderer Berücksichtigung der kortikalen Repräsentation des oberen Ösophagussphinkters

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr. h.c.)

Effekte der kontinuierlichen neuromuskulären Elektrostimulation auf die Funktion des oberen Ösophagussphinkters bei Nahrungsaufnahme

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr. h.c.)

Untersuchungen zum „phonationsinduzierten Kontraktionsreflex des oberen Ösophagussphinkters“

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr. h.c.)

Basale phonologische Verarbeitung im Vorschulalter

- Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr. h.c.)

Zur objektiven Beurteilung der Zischlautbildung

- Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr. h.c.)

Originalpublikationen

Bergmann C, Spranger S, Javaher P, Ptok M. Genitopatellar syndrome, sensorineural hearing loss, and cleft palate. *Oral Maxillofac Surg* 2010;DOI: 10.1007/s10006-009-0202-4

Meyer S, Ptok M. Diesseits der "pattern generators" : Kortikale Steuerung des Schluckakts. *HNO* 2011;59(1):68-72

Ptok M, am Zehnhoff-Dinnesen A, Nickisch A. Auditive Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörungen - Definition : Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie. *HNO* 2010;58(6):617-620

Ptok M, Dunkelmann A. Verbale Lern- und Merkfähigkeitsdefizite bei Kindern mit Verdacht auf auditive Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörungen. *HNO* 2010;58(12):1229-1235

Schneider T, Ptok M. Normalität und Standard. *ZPA* 2010;31(6):333-342

Schwemmler C, Schwemmler U, Ptok M. Genetische Ursachen bei Störungen der Sprachentwicklung mit/ohne allgemeine Entwicklungsstörung : Bedeutung für HNO-Ärzte. *HNO* 2010;58(4):378-382

Steffens W, Ptok M. Glyphosatexposition. *HNO* 2010;58(7):733-735

Abstracts

2010 wurden keine Abstracts publiziert.

Wissenschaftspreise

Merkel, Ulrich (Dr. med. dent.): KIND-Promotionspreis.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Ptok, Martin (Prof. Dr.Dr.): Schriftleiter, SPRACHE-STIMME-GEHÖR Herausgeber Rubrik Phoniatrie, HNO Beirat LARYNGO-RHINO-OTOLOGIE International Advisory Board JOURNAL OF THE ROYAL MEDICAL SERVICES.

Klinik für Kieferorthopädie

■ Direktor: Prof. Dr. Rainer Schwestka-Polly

Tel.: 0511 / 532-4846 • E-Mail: Schwestka-Polly.Rainer@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/kieferorthopaedie.html

Forschungsprofil

Die Klinik für Kieferorthopädie betreibt zurzeit interdisziplinäre klinische Forschung und ist Bestandteil des gemeinsamen Forschungsbereichs des Zentrums Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, der thematisch zell- und molekularbiologisch ausgerichtet ist. Einen wesentlichen Forschungsschwerpunkt stellt ein interdisziplinäres Projekt zur Fragestellung der Besiedlung von festsitzenden kieferorthopädischen Behandlungsapparaturen mit Mikroorganismen (sog. „Biofilm“) dar. In diesem Zusammenhang werden Materialien mit anti-adhäsiven Oberflächencharakteristika bezüglich ihrer klinischen Wirksamkeit evaluiert. Des Weiteren werden im Zusammenhang mit der Fragestellung des oralen Biofilms mikrobielle und parodontale Veränderungen nach der Insertion individueller linguale Apparaturen sowie nach kombiniert kieferorthopädisch-kieferchirurgischen Behandlungen untersucht. Als weiterer Forschungsschwerpunkt ist das Projekt „Zellregeneration“ zu nennen mit zell- und molekular-biologischen Untersuchungen zum Knochenersatz im Sinne einer zellbasierten regenerativen Medizin (insbesondere bei Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten und bei Bewegung von Zähnen in den Spaltbereich). Weitere Themen sind „Biomaterialien“ und „3D-Imaging“. Diese Projekte erfolgen in Kooperation mit allen Kliniken des Zentrums Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde und Kliniken und Instituten der Medizin sowie weiteren Einrichtungen des Wissenschaftsstandortes Hannover.

Forschungsprojekte

Dekalzifikationen an Zähnen nach der Behandlung mit festsitzenden kieferorthopädischen Apparaturen: Machen linguale Brackets einen Unterschied?

Die Behandlung mit festsitzenden Apparaturen ist das Standardverfahren in der heutigen Kieferorthopädie. Durch Plaqueansammlung rings um Brackets kann es zu Demineralisationen und kariösen Läsionen am behandelten Zahn kommen. Im Bestreben diese Zahnschäden zu minimieren, wurden unterschiedliche Bracketkleber eingeführt und fluoridhaltige oder antibakterielle Mundspüllösungen, Gele oder Lacke eingesetzt. Aktuelle Arbeiten beschäftigen sich mit der kompletten Versiegelung der zu beklebenden Zahnoberflächen mit verschiedenen Kunststoffen. Bisher wurden keine Untersuchungen beschrieben, bei denen die Brackets auf die kariesresistenteren linguale Zahnoberflächen geklebt wurden, auf denen vergleichsweise weniger Plaque haftet. Bei dem heute vorrangig eingesetzten vollindividuellen linguale Bracketsystem Incognito (nach Wiechmann) decken die ausgedehnten Bracketbasen im Gegensatz zu labialen Brackets zudem einen Großteil der Schmelzoberfläche ab und wirken, bei korrektem Vorgehen, wie eine Versiegelung. Ziel der vorliegenden Studie war die Überprüfung der Hypothese, dass mögliche Dekalzifikationen bei Verwendung festsitzender linguale Apparaturen geringer sind als bei festsitzenden labialen Systemen (Abb. 1 bis 3).



Abb.1: "Split mouth": Oben linguale, unten vestibuläre Apparatur



Abb.2: Gerät zur Anwendung von QLF



Abb.3: Vollindividuelle linguale Apparatur im Oberkiefer

In einer prospektiven randomisierten klinischen Studie wurden 28 Patienten nach einem „Split mouth“ - Verfahren in einem Kiefer mit lingualem und im Gegenkiefer mit vestibulären Brackets beklebt. Alle Patienten waren zu Beginn der Behandlung nach visueller Befundung kariesfrei. Parallel zur kieferorthopädischen Therapie wurden vom Hauszahnarzt Individualprophylaxemaßnahmen durchgeführt. Die Anzahl und der Schweregrad von labialen und lingualem Dekalkifikationen wurden mit der QLF-Methode (quantifizierte licht-induzierte Fluoreszenz) vor, während und nach der Behandlung aufgezeichnet. Die QLF-Daten wurden in Hinblick auf Demineralisationen, Fluoreszenzverlust, Größe der demineralisierten Flächen und dem Fluoreszenzverlust pro Quadratmillimeter demineralisierter Zahnoberfläche untersucht. Als Demineralisation wurde ein Fluoreszenzverlust von 5% und mehr definiert.

Bei Behandlungsbeginn waren die 28 Patienten zwischen 12,75 und 17,25 Jahre alt (Durchschnittsalter: $15,3 \pm 1,2$ Jahre). Die Behandlung dauerte im Durchschnitt 18,1 Monate ($\pm 5,5$ Monate).

Obwohl bei der visuellen Auswertung der Anfangsbefunde alle Patienten kariesfrei zu sein schienen, ergab die Untersuchung mit dem QLF-Verfahren, dass dies nur für 20 Patienten zutraf. 15 davon waren auch nach der kieferorthopädischen Behandlung noch kariesfrei, während es bei fünf Patienten zu neuen Demineralisationen kam. Acht Patienten wiesen bereits bei Behandlungsbeginn Demineralisationen auf, 38 Demineralisationen auf vestibulären und 14 auf lingualem Zahnoberflächen. Auf den beklebten Zahnoberflächen kam es sowohl zu einer Verschlechterung bereits bestehender Demineralisationen als auch zum Auftreten neuer Demineralisationen. Nach der kieferorthopädischen Behandlung ist die Anzahl der neuen oder sich verschlimmernden Demineralisationen auf vestibulären Zahnoberflächen signifikant höher (4,8 x) als auf lingualem Zahnoberflächen (t-Test für gepaarte Gruppen $p=0,001$). Dabei steigt der durchschnittliche Fluoreszenzverlust pro demineralisierte Fläche auf den vestibulären Oberflächen von 8.2%.mm² auf 58.4%.mm² an, während auf den lingualem Zahnoberflächen nur eine Zunahme von 0.9%.mm² auf 5.7%.mm² zu verzeichnen ist. Die Zunahme der Größe der von der Demineralisation betroffenen Fläche ist genau wie der absolute Fluoreszenzverlust auf den vestibulären Zahnoberflächen signifikant höher als bei den lingualem ($p=0,03$ und $p=0,02$).

Bei dem untersuchten Patientengut traten während der Behandlung insgesamt weniger Demineralisationen auf als bei vergleichbaren Studien. Das spricht für ein gutes Mundhygieneverhalten des gesamten Patientenlientels. Die trotz der überdurchschnittlich guten Mundhygiene auftretenden Entkalkungen sind auf vestibulären Zahnoberflächen mehr als 4mal häufiger und mehr als 10mal ausgeprägter als auf lingualem Zahnoberflächen.

Bei korrekter Anwendung eines indirekten Klebeprotokolls sind linguale Apparaturen aus kariesprophylaktischen Überlegungen den vestibulären Apparaturen vorzuziehen. Die Antwort auf die anfangs gestellte Frage lautet demzufolge: Ja, linguale Brackets machen einen Unterschied.

■ Projektleitung: Wiechmann, Dirk (Dr. med. dent.), Schweska-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner: Attin, Rengin (PD Dr. med. dent.), Universität Zürich, Schweiz, van der Veen, Monique H. (PD Dr. rer. nat.), Universität Amsterdam, Niederlande; Förderung: Industrie

Weitere Forschungsprojekte

Entwicklung eines Gerätes zur Messung der Übertragung des Torques von lingualem Bracketsystemen auf Zähne

■ Projektleitung: Wiechmann, Dirk (Dr. med. dent.), Schweska-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Kieferorthopädie; Förderung: Industrie

Histologische Evaluation des Osseointegrationsverhaltens von oberflächenmodifizierten Dentalimplantaten aus Zirkoniumdioxidkeramik und Auswirkungen für die Kieferorthopädie

■ Projektleitung: Merten, Hans-Albert (Prof. Dr. med. Dr. med. dent), Schweska-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.),

Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner: Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent), Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie; Förderung: Industrie

Biofilmbildung auf festsitzenden orthodontischen Apparaturen und Mikro-Implantaten

■ Projektleitung: Demling, Anton (PD. Dr. med. dent.), Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner: Heuer, Wieland (Dr. med. dent.), Elter, Cornelius (Dr. med. dent.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde; Förderung: Deutsche Gesellschaft für Linguale Orthodontie

Interdisziplinäre Untersuchung zu mikrobiellen und parodontalen Veränderungen nach kombiniert kieferorthopädisch-kieferchirurgischen Eingriffen

■ Projektleitung: Demling, Anton (PD Dr. med. dent.), Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner: Staufenberg, Ingmar (Dr. med. dent.), Geurtsen, Werner (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde; Förderung: HiLF MHH

Reduktion der Biofilmbildung auf kieferorthopädischen Brackets unter Anwendung einer Polytetrafluoroethylen (PTFE) - Beschichtung

■ Projektleitung: Demling, Anton (PD Dr. med. dent.), Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner: Elter, Cornelius (Dr. med. dent.), Heuer, Wieland (Dr. med. dent.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde; Förderung: Industrie

Weiterentwicklung der 3D-Positionierung von Zahnbögen im Rahmen der gelenkbezüglichen kieferorthopädischen Chirurgie unter Verwendung des Modell-Repositionierungs-Gerätes in Kombination mit der Lingualtechnik

■ Projektleitung: Wiechmann, Dirk (Dr. med. dent.), Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner: Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent), Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Untersuchung der werkstoffkundlichen Eigenschaften elastomerer Module

■ Projektleitung: Marc P. Dittmer (Dr. med. dent.), Demling, Anton (PD Dr. med. dent.), Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner: Kohorst, Phillip (PD Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr. rer.nat.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde

3D-Darstellung der wachstums- und entwicklungsbedingten Größen- und Formveränderungen des Oberkiefers bei Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten

■ Projektleitung: Berten, Johannes L., Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner: Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent), Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Computer- und web-unterstützte Lehre in der Kieferorthopädie

■ Projektleitung: Asselmeyer, Theresia (M.A.), Steffen, Bettina (Dr. med. dent.), Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner: Matthies, Herbert (Prof. Dr. rer. nat.), Peter L. Reichertz Institut für Medizinische Informatik, Fischer, Volkhard (PD Dr. phil.), Bereich Studium und Lehre

Originalpublikationen

Demling A, Demling C, Schweska-Polly R, Stiesch M, Heuer W. Short-term influence of lingual orthodontic therapy on microbial parameters and periodontal status. *Angle Orthod* 2010;80(3):480-484

Demling A, Elter C, Heidenblut T, Bach FW, Hahn A, Schweska-Polly R, Stiesch M, Heuer W. Reduction of biofilm on orthodontic brackets with the use of a polytetrafluoroethylene coating. *Eur J Orthod* 2010;32(4):414-418

Dittmer MP, Demling AP, Borchers L, Stiesch M, Kohorst P, Schweska-Polly R. Tensile properties of orthodontic elastomeric chains. *J Orofac Orthop* 2010;71(5):330-338

Dittmer MP, Kohorst P, Borchers L, Schweska-Polly R, Stiesch M. Stress analysis of an all-ceramic FDP loaded according to different occlusal concepts. *J Oral Rehabil* 2011;38(4):278-285

Dittmer MP, Kohorst P, Borchers L, Stiesch M. Influence of the supporting structure on stress distribution in all-ceramic FPDs. *Int J Prosthodont* 2010;23(1):63-68

Dittmer MP, Kohorst P, Borchers L, Stiesch M. Finite-Elemente-Analyse zur Ermittlung der Spannungsverteilung in Vollkeramikbrücken. *DZZ* 2010;65(2):92-99

Eckardt AM, Barth EL, Berten J, Gellrich NC. Pediatric Mandibular Resection and Reconstruction: Long-Term Results with Autogenous Rib Grafts. *Craniofacial Trauma Reconstruction* 2010;3(1):25-32

Göstemeyer G, Jendras M, Dittmer MP, Bach FW, Stiesch M, Kohorst P. Influence of cooling rate on zirconia/veneer interfacial adhesion. *Acta Biomater* 2010;6(12):4532-4538

Kohorst P, Brinkmann H, Dittmer MP, Borchers L, Stiesch M. Influence of the veneering process on the marginal fit of zirconia fixed dental prostheses. *J Oral Rehabil* 2010;37(4):283-291

Kohorst P, Butzheim LO, Dittmer MP, Heuer W, Borchers L, Stiesch M. Influence of Preliminary Damage on the Load-Bearing Capacity of Zirconia Fixed Dental Prostheses. *J Prosthodont* 2010;19(8):606-613

Kohorst P, Dittmer MP, Borchers L, Stiesch M. Belastbarkeit vollkeramischer Seitenzahnbrücken aus Zirkoniumdioxid. *NZB* 1910;45(9):25-30

Kohorst P, Junghanns J, Dittmer MP, Borchers L, Stiesch M. Different CAD/CAM-processing routes for zirconia restorations: influence on fitting accuracy. *Clin Oral Investig* 2010;DOI: 10.1007/s00784-010-0415-9

Nitsch A, Verheggen R, Ulmer FL, Holste J, Merten HA. Knochenregeneration unter Verwendung von Biopolymeren. *Untersuchung in der Frühphase. Osteologie* 2010;19(1):65-71

van der Veen MH, Attin R, Schweska-Polly R, Wiechmann D. Caries outcomes after orthodontic treatment with fixed appliances: do lingual brackets make a difference? *Eur J Oral Sci* 2010;118(3):298-303

Wiechmann D, Schweska-Polly R, Pancherz H, Hohoff A. Control of mandibular incisors with the combined Herbst and completely customized lingual appliance-a pilot study. *Head Face Med* 2010;6:3

Abstracts

2010 wurden 6 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Demling, Anton (PD Dr. med. dent.): Aspekte zur Biofilmbildung auf festsitzenden kieferorthopädischen Apparaturen und Entwicklung eines Brackets mit antiadhäsiven Oberflächencharakteristika.

Promotionen

Bayat, Emad (Dr. med. dent.): Einfluss des Rauchens auf die Misserfolgsraten kieferorthopädischer Verankerungsschrauben.

Master

Abrischami, Haschem (Dr. med. dent., M.Sc.): Kieferorthopädische Teilbehandlung mit Hilfe einer individuellen lingualen Apparatur.

Breidenbach, Volker (Dr. med. dent., M.Sc.): Kritische Gegenüberstellung von Laborprozessen in der Lingualtechnik.

Daratsianos, Nikolaos (Dr. med. dent., M.Sc.): Biomechanical analysis of torque capabilities of lingual brackets.

Grättinger, Nadja (Dr. med. dent., M.Sc.): Aktuelle Aspekte bei der Behandlung der Klasse-II-Malokklusion mit einer individuellen lingualen Apparatur.

Pies, Stephan (Dr. med. dent., M.Sc.): Inklination unterer Incisivi zur Unterkieferbasis bei der Behandlung mit einem individuellen lingualen System in Kombination mit der Herbst-Apparatur.

Wissenschaftspreise

Wiechmann, Dirk (Dr. med. dent.): Auszeichnung für den besten Vortrag auf der Jahrestagung der European Society of Lingual Orthodontics (ESLO) in London.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Schweska-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.): Editorial Board Mitglied: „Journal of Orofacial Orthopedics“; Editorial Board Mitglied bei der Fachzeitschrift *Kieferorthopädie*.

Wiechmann, Dirk (Dr. med. dent.): Honorary Associate Professor der Universität Hongkong; Enseignant Emerite Associe der Universität Montpellier, Frankreich; Editorial Board Mitglied bei der Fachzeitschrift „Informationen aus Orthodontie und Kieferorthopädie“; Editorial Board Mitglied bei der Fachzeitschrift „International Orthodontics“; Editorial Board Mitglied bei der Fachzeitschrift „Head and Face Medicine“.

Patente

Schweska-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.): Verfahren zur Herstellung eines Operationssplints und Vorrichtung zur dreidimensionalen Einstellung eines Oberkiefermodells. Patentschrift DE 41 43 252 C2, München 1994; aufrechterhalten 2010.

Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.): Articulator for cast surgery and method of use. United States Patent 5,281,135, Washington 1994; aufrechterhalten 2010.

Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

■ Direktor: Prof. Dr. Dr. Nils-Claudius Gellrich

Tel.: 0511 / 532-4747 • E-Mail: Gellrich.Nils-Claudius@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/257.html

Forschungsprofil

Die Forschungsschwerpunkte der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie sind die Computer-assistierte Chirurgie, die Optimierung der Malignomtherapie im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich, die Möglichkeiten der Gewebeexpansion und die Vaskularisierung von Tissue-Engineering-Konstrukten für den Knochenersatz.

Die Erstellung einer Soft- und Hardware, die auch in der Dysgnathiechirurgie die Computer-assistierte Planung und die intraoperative Navigation ermöglicht, sowie die Evaluierung einer röntgenstrahlenfreien Referenzierung bei navigationsgestützten Eingriffen werden in Verbundprojekten mit den Universitäten Zürich, Bern und Sacramento betrieben.

Neue Ansätze zur Therapieoptimierung des fortgeschrittenen oralen Plattenepithelkarzinoms durch präoperative Radiochemotherapie werden gegenwärtig im Rahmen einer multizentrischen Phase-III-Studie evaluiert. Ergänzt werden diese klinischen Untersuchungen durch die Grundlagenforschung zur Bedeutung von Hitzeschockproteinen, die eine Protektion von Geweben bewirken können, als prognostische Faktoren in der Tumorthherapie.

Zur Entwicklung von im Tissue-Engineering-Verfahren hergestelltem Knochenersatz bestehen enge Kooperationen mit Forschungsgruppen am Freiburger Materialforschungszentrum und am Institut für Klinisch-Experimentelle Chirurgie der Universität des Saarlandes. In zahlreichen Studien wird untersucht, welche Auswirkung die 3D-Struktur des Trägermaterials und die durch die Degradierung der Trägermaterialien ausgelösten Entzündungsreaktionen auf Angiogenese und Vaskularisierung des Knochenersatzes und die Migration und Proliferation der Osteoblasten und damit letztlich auf die Inkorporation haben.

Die wissenschaftlichen Arbeiten werden unter anderem mit Mitteln der DFG und der Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthese (AO) gefördert.

Forschungsprojekte

In-vitro und in-vivo Untersuchung zum Knochenersatz auf der Basis von computer-assistiert erstellten, individuellen Tissue-Engineering-Konstrukten im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich

Hintergrund: Der Ersatz von Knochen, der durch Trauma, Tumor oder Osteomyelitis verloren gegangen ist, ist oft nicht nur für die funktionelle, sondern auch ästhetische Rehabilitation des Patienten entscheidend. Das Tissue-Engineering stellt ein neues Verfahren zur Herstellung eines biologisch adäquaten Knochenersatzes dar. Hierbei wird eine Trägermatrix mit autogenen Zellen besiedelt. Entscheidend für den klinischen Erfolg ist die rasche Vaskularisierung in-vivo. Die Vaskularisierung kann experimentell mittels intravitraler Fluoreszenzmikroskopie direkt in-vivo quantifiziert werden.

Forschungsprojekt: Ein Forschungsschwerpunkt in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie ist der Ersatz knöcherner Defekte im Kiefer- und Gesichtsbereich. In den letzten Jahren war die Forschungstätigkeit vor allem fokussiert auf die Mikrozirkulation vaskularisierter Knochentransplantate und die Etablierung von Hartgewebsrekonstrukten, die im Tissue-Engineering-Verfahren hergestellt werden. So wird in Kammer-Modellen an Nagern mittels der Technik der intravitralen Fluoreszenzmikroskopie untersucht, in wieweit Beschichtungen und Zellbesiedelungen der Trägermaterialien die Vaskularisierung beschleunigen (Abbildung 1).

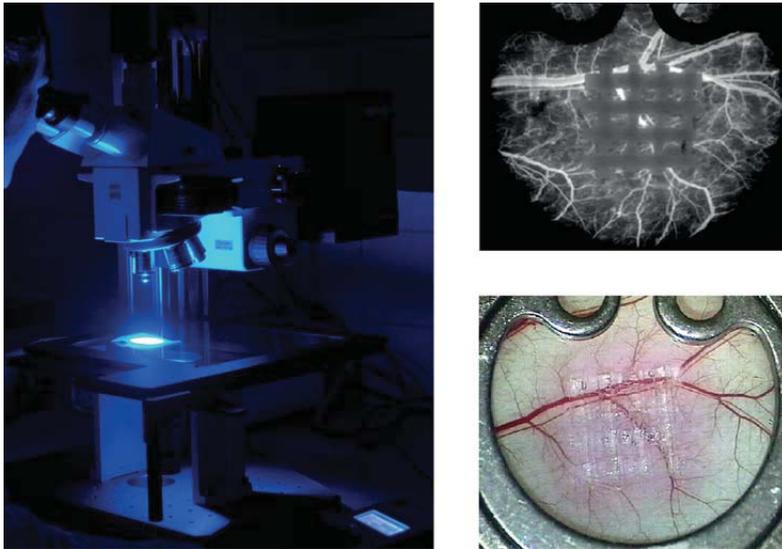


Abb. 1: Technik der intravitalen Fluoreszenzmikroskopie (links) zur Untersuchung der Vaskularisation von Tissue engineering Konstrukten im Rückenhautkammermodell (nativ rechts unten, fluoreszenzmikroskopisch rechts oben)

In weiteren tierexperimentellen Untersuchung am Schaf wird die Eignung eines axial versorgenden Gefäßstiels ohne arteriovenöse Loop-Anlage als vaskularisationsfördernder Faktor beim in-vivo Tissue Engineering zur Bildung von biologisch adäquatem Knochen untersucht. Als Trägermaterial dienen hierbei β -Trikalziumphosphatblöcke (chronOs™, Synthes GmbH, Umkirch, Deutschland); diese werden von innen (Hohlbohrung) und außen mit autogener Beckenkamm-spongiosa sowie -aspirat beschickt. Da gezeigt werden konnte, dass in diesem Bioreaktor-Modell im Stromgebiet der Arteria und Vena thoracodorsalis ein erfolgreicher Gewebersatz erzielt werden kann, soll nun die Eignung dieses Vorgehens für die klinische Routine sowie der gefäßgestielte, mikrovaskuläre oder freie Transfer des Gewebekonstruktes aus der Region des Bioreaktors in die Gesichtsschädelregion überprüft werden.

Ein für die klinische Umsetzung wichtiger Forschungsschwerpunkt ist die Verbindung computer-assistierter prä-operativer Planung - u.a. für die Erstellung des individuell geformten Knochenersatzes - mit der navigationsgestützten Chirurgie. Umfangreiche virtuelle Operationsplanungen können bereits heute in der täglichen Routine umgesetzt werden (Abbildung 2).

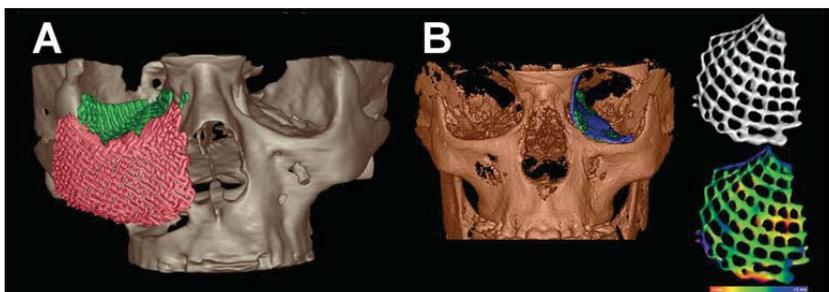


Abb. 2: A Umfangreiche virtuelle Operationsplanung. B Postoperative Bildanalyse zur Qualitätskontrolle: Vergleich der virtuellen OP-Planung (blaue Gitterstruktur) einer Orbita-Mehrwandfraktur mit dem postoperativen Ergebnis (Einlage eines individuell geformten Titanmeshs, grüne Gitterstruktur) nach Segmentierung und Farbkodierung

Eine große Herausforderung stellen jedoch noch immer primäre und sekundäre Deformitäten dar, die Mittellinien-überschreitend und beidseitig auftreten. In Zusammenarbeit mit der Abteilung für Radiologie (Projektpartner: Dr. Hoen-oh Shin) wird derzeit ein virtuelles Deformationsmodell entwickelt, das unabhängig vom Defekt- oder Deformationsvolumen als individuelles Planungswerkzeug zur Verfügung stehen soll. Die Integration dieser Werkzeuge in bestehende Bildanalyse- und Planungsplattformen ermöglicht darüber hinaus nicht nur die präoperative Planung, sondern auch, durch Fusionierung mit der postoperativen Bildgebung, eine objektivierbare Qualitätskontrolle. Hierfür arbeiten wir eng mit den Firmen Brainlab (München) und IVS Solution AG (Dresden) zusammen.

Zusammenfassung und Ausblick: Das Tissue-Engineering-Verfahren, die Adhäsion von in Zellkultur angezüchteten autogenen Knochenzellen an 3D-Trägermaterialien, stellt eine neue und erfolgversprechende Technik dar, Knochendefekte im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich zu rekonstruieren, die bisher noch nicht mit biologisch adäquaten Knochenersatzmaterialien zufriedenstellend versorgt werden können. Das Ziel dieses übergreifenden Forschungsvorhabens ist es, individuell an die Erfordernisse des Patienten angepasste Träger herzustellen, die mit autogenen Zellen besiedelbar sind. Daher erfolgen derzeit weitere Untersuchungen zur Auswirkung der Tissue-Engineering-Konstrukte auf deren Vaskularisierung.

Literatur

MacArthur BD et al. Biochem Biophys Res Commun 313:825-833, 2004

Laschke MW et al. J Biomed Mater Res A 85:397-407, 2008

Rücker M et al. Biomaterials 27:5027-5038, 2006

Wagner M et al. J Biomed Mater Res A 83:1154-1164, 2007

Nolff MC et al. Vet Comp Orthop Traumatol 22:96-102, 2009

Gellrich NC et al. Plast Reconstr Surg 110(6):1417-1429, 2002

Schramm A et al. Comput Aid Surg 5 (5):343-352, 2000

■ Projektleitung: Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Kokemüller, Horst (PD Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: DFG: GE 820/6-1, RU 1224/1-1,1-2; AO Foundation: F-07-58K

Weitere Forschungsprojekte

Analgetische und antiödematöse Behandlung mit Bromelain zur perioperativen Schmerz- und Schwellungsprophylaxe bei Weisheitszahnosteotomien

■ Projektleitung: Bormann, Kai-Hendrik (PD Dr. med. dent.), Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: Wirtschaft: Ursapharm GmbH, Saarbrücken

Präfabrikation kombinierter Hart- und Weichgewebetransplantate aus modular zusammengesetzten, axial vaskularisierten und osteogen besiedelten β -Trikalziumphosphat-Hohlzylindern mit individuell angulierter Konfiguration zur Thoraxwandrekonstruktion im Schafmodell

■ Projektleitung: Kokemüller, Horst (PD Dr. med. Dr. med. dent.), Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Bormann, Kai-Hendrik (PD Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Fischer, Stefan (Prof. Dr. med.), Kühn, Christian (Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Loos, Anneke (Dr. med.), BioMedimplant; Förderung: Heinz- und Ingeburg-Wille-Stiftung, Cortiss Hannover Herz- und Gewebeforschungs GmbH

Prospective evaluation of the marginal bone loss in implants inserted in the mandible or in the maxilla following bony augmentation

■ Projektleitung: Bormann, Kai-Hendrik (PD Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: Wirtschaft: Astra Tech AB, Mölndal, Schweden

Prospective, open single-arm, multi-center study to evaluate maintenance of lingual bone in healed ridges with the Osseospeed™ Profile Implant. A 3-year follow-up study

■ Projektleitung: Bormann, Kai-Hendrik (PD Dr. med. dent.), Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: Wirtschaft: Astra Tech AB, Mölndal, Schweden

Randomisierte, klinische Phase-III-Studie zur präoperativen Radiochemotherapie fortgeschrittener, operabler Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome (Stadium III/IV)

■ Projektleitung: Eckardt, Andre (Prof. Dr. med. Dr. med. dent., MBA); Förderung: Wirtschaft: Bristol Arzneimittel, München

Therapieoptimierungsstudie des erosiven, ulzerösen oralen Lichen mit lokaler Applikation von Tacrolimus (Protopic®)

■ Projektleitung: Eckardt, Andre (Prof. Dr. med. Dr. med. dent., MBA); Förderung: Wirtschaft: Fujisawa Deutschland GmbH, München

Intravitale Untersuchung der Lymphangiogenese

■ Projektleitung: Schumann, Paul (Dr. med. Dr. med. dent.), Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: HiLF MHH, Finanzstelle: M-7720

Intravitale Untersuchung der frühen mikrovaskulären Reaktion auf die Inkorporation dreidimensionaler Trägermaterialien für die Knochenregeneration

■ Projektleitung: Tavassol, Frank (Dr. med. Dr. med. dent.), Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: HiLF MHH, Finanzstelle: M-7720

Multimodal virtual model for computer-assisted complex reconstruction of the midfacial deformities

■ Projektleitung: Essig, Harald (Dr. med. Dr. med. dent.), Kokemüller, Horst (PD Dr. med. Dr. med. dent.), Tavassol, Frank (Dr. med. Dr. med. dent.), Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Shin, Hoen-oh (PD Dr. med.), Diagnostische Radiologie; Zachow, Stefan (Dr.), Konrad-Zuse-Zentrum für Informationstechnik, Berlin, Winkelbach, Simon (Dr.-Ing.), Institut für Robotik und Prozessinformatik, Technische Universität Braunschweig; Förderung: AO Foundation: C-09-4E

Prefabrication of vascularized bone grafts in the latissimus dorsi muscle in sheep for reconstruction of large segmental bone defects by using Chronos®-scaffolds

■ Projektleitung: Kokemüller, Horst (PD Dr. med. Dr. med. dent.), Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Jagodzinski, Michael (PD Dr. med.), Krettek, Christian (Prof. Dr. med.), Unfallchirurgie; Förderung: AO Foundation: F-07-58K

Wirkung von Bisphosphonaten auf die Periostperfusion am Tiermodell

■ Projektleitung: Lindhorst, Daniel (Dr. med.), von See, Constantin (Dr. med. dent.), Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.)

Orbitavolumetrie anhand von CT- und DVT-Datensätzen in der primären Orbitarekonstruktion

■ Projektleitung: Essig, Harald (Dr. med. Dr. med. dent.), Barth, Enno-Ludwig (Dr.), Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.)

Charakterisierung der Interaktion von Angiogenese und zellulär-humoralen Mechanismen nach Implantation von selbstquellenden Expandern

■ Projektleitung: von See, Constantin (Dr. med. dent.), Bormann, Kai-Hendrik (PD Dr. med. dent.), Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.)

Vitalitätsanalyse von Knochentransplantaten bei verschiedenen Entnahmeverfahren mit Piezo-Surgery, bone scraper und Rosenbohrer

■ Projektleitung: von See, Constantin (Dr. med. dent.), Kampmann, Andreas (Dr.), Bormann, Kai-Hendrik (PD Dr. med. dent.), Rucker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.)

Hitze-Schock-Proteine als prognostischer Faktor im Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

■ Projektleitung: Tavassol, Frank (Dr. med. Dr. med. dent.), Johnson, R., Eckardt, Andre (Prof. Dr. med. Dr. med. dent., MBA); Kooperationspartner: von Wasielewski, R. (PD Dr. med.), Pathologisches Institut; Wegener, Gerd (Dr. med.), Tumorzentrum

Originalpublikationen

Bormann KH, Stühmer C, Z'raggen M, Kokemüller H, Rucker M, Gellrich NC. IL-1 Polymorphism and Periimplantitis. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2010;120(6):510-515

Bormann KH, Suarez-Cunheiro MM, von See C, Kokemüller H, Schumann P, Gellrich NC. Sandwich osteotomy for vertical and transversal augmentation of the posterior mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010;39(6):554-560

Eckardt AM, Barth EL, Berten J, Gellrich NC. Pediatric Mandibular Resection and Reconstruction: Long-Term Results with Autogenous Rib Grafts. *Craniomaxillofac Trauma Reconstruction* 2010;3(1):25-32

Haberstroh K, Ritter K, Kuschnierz J, Bormann KH, Kaps C, Carvalho C, Mülhaupt R, Sittinger M, Gellrich NC. Bone repair by cell-seeded 3D-bioploted composite scaffolds made of collagen treated tricalciumphosphate or tricalciumphosphate-chitosan-collagen hydrogel or PLGA in ovine critical-sized calvarial defects. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2010;93(2):520-530

Harder Y, Amon M, Wettstein R, Rucker M, Schramm R, Menger MD. Gender-specific ischemic tissue tolerance in critically perfused skin. *Langenbecks Arch Surg* 2010;395(1):33-40

Janssen S, Baumgartner M, Bremer M, Warszawski A, Stieve M, Eckardt A, Karstens JH, Meyer A. Re-irradiation of head and neck cancer-impact of total dose on outcome. *Anticancer Res* 2010;30(9):3781-3786

Kokemueller H, Spalthoff S, Nolff M, Tavassol F, Essig H, Stuehmer C, Bormann KH, Rucker M, Gellrich NC. Prefabrication of vascularized bioartificial bone grafts in vivo for segmental mandibular reconstruction: experimental pilot study in sheep and first clinical application. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010;39(4):379-387

Laschke MW, Mussawy H, Schuler S, Kazakov A, Rucker M, Eglin D, Alini M, Menger MD. Short-term cultivation of in situ prevascularized tissue constructs accelerates inosculation of their preformed microvascular networks after implantation into the host tissue. *Tissue Eng Part A* 2011;17(5-6):841-853

Lindhorst D, Tavassol F, von See C, Schumann P, Laschke MW, Harder Y, Bormann KH, Essig H, Kokemüller H, Kampmann A, Voss A, Mülhaupt R, Menger MD, Gellrich NC, Rucker M. Effects of VEGF loading on scaffold-confined vascularization. *J Biomed Mater Res A* 2010;95(3):783-792

Meckfessel S, Stühmer C, Bormann KH, Kupka T, Behrends M, Matthies H, Vaske B, Stiesch M, Gellrich NC, Rucker M. Introduction of e-learning in dental radiology reveals significantly improved results in final examination. *J Craniomaxillofac Surg* 2011;39(1):40-48

Rana M, W Schröder J, Saygili E, Hameed U, Benke D, Hoffmann R, Schauer P, Marx N, Rana OR. Comparative evaluation of the usability of 2 different methods to perform mild hypothermia in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Int J Cardiol* 2010;DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.07.026

Smolarz-Wojnowska A, Essig H, Gellrich NC, Klein CM. Orbitale Raumforderungen im Wachstumsalter. *Differenzialdiagnostik und Krankheitsbilder. Ophthalmologie* 2010;107(6):543-548

Tavassol F, Schumann P, Lindhorst D, Sinikovic B, Voss A, von See C, Kampmann A, Bormann KH, Carvalho C, Mülhaupt R, Harder Y, Laschke MW, Menger MD, Gellrich NC, Rucker M. Accelerated angiogenic host tissue response to poly(L-lactide-co-glycolide) scaffolds by vitalization with osteoblast-like cells. *Tissue Eng Part A* 2010;16(7):2265-2279

von See C, Gellrich NC, Bormann KH, Rahmann A, Rucker M. Microvascular response to the subperiosteal implantation of self-inflating hydrogel expanders. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2010;25(5):979-984

von See C, Gellrich NC, Jachmann U, Laschke MW, Bormann KH, Rucker M. Bone augmentation after soft-tissue expansion using hydrogel expanders: effects on microcirculation and osseointegration. *Clin Oral Implants Res* 2010;21(8):842-847

von See C, Rucker M, Schumann P, Goetz F, Wefstaedt P, Nolte I, von der Hoeh N, Meyer-Lindenberg A, Tavassol F, Gellrich NC. Micro-computed tomography and histologic evaluation of the interface of hydrogel expander and underlying bone: influence of pressure distributors on bone resorption. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(9):2179-2184

Zizelmann C, Bucher P, Rohner D, Gellrich NC, Kokemueller H, Hammer B. Virtual restoration of anatomic jaw relationship to obtain a precise 3D model for total joint prosthesis construction for treatment of TMJ ankylosis with open bite. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010;39(10):1012-1015

Abstracts

2010 wurden 47 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Bormann, Kai-Hendrik (PD Dr. med. dent.): Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen zur Umsetzung eines biologisch adäquaten Konzeptes für die präimplantologische Augmentation des Alveolarfortsatzes.

Promotionen

Goetz, Franziska (Dr. med. dent.): Auswirkungen selbstquellender Hydrogelexpander auf das umliegende Hartgewebe.

Schumann, Paul (Dr. med. dent.): Consequences of seeded cell type on vascularization of tissue engineering constructs in vivo.

Hoppe, Marijana (Dr. med. dent.): Therapieergebnisse nach Oberkieferresektion unter besonderer Berücksichtigung postoperativer Lebensqualität und Funktion.

Wissenschaftspreise

Kokemüller, Horst (PD Dr. med. Dr. med. dent.): Tierexperimentelle Untersuchungen zur intraoperativen Vitalisierung und Prävascularisierung dreidimensionaler Matrices zum Knochenersatz.
Martin-Wassmund-Preis der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (Kranio-Maxillo-Faziale Chirurgie), Gesamtverband der Deutschen Fachärzte für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie e.V.

Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde

■ Direktor: Prof. Dr. Meike Stiesch

Tel.: 0511 / 532-4774 • E-Mail: Stiesch.Meike@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/zpr-root.html

Forschungsprofil

Die Forschungsschwerpunkte der Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde liegen im Bereich der Zahnärztlichen Technologie und Werkstoffkunde, der Erforschung implantatassoziiierter Infektionen sowie der Kraniomandibulären Dysfunktionen.

Im Rahmen werkstoffkundlicher Projekte werden Innovationen in der Herstellung, der Funktionalisierung und der Prüfung dentaler Werkstoffe erarbeitet sowie die Wirkung dieser Materialien auf das biologische System untersucht. Werkstoffkundliche Lösungsansätze werden hierbei in experimentellen Untersuchungen grundlegend charakterisiert und mit Simulationsverfahren nach der Methode der finiten Elemente abgebildet. Nach der experimentellen Erprobung der Materialien und Technologien werden prospektive kontrollierte klinische Studien zur Langzeitbewährung durchgeführt. Ein besonderes Gewicht wird auf die Herstellung komplexer metallfreier Restaurationen aus innovativen Vollkeramiksystemen wie z.B. Yttriumoxid-teilstabilisiertem tetragonalem polykristallinem Zirkoniumdioxid oder aus glasfaserverstärkten Kompositmaterialien gelegt. Im abteilungseigenen Werkstoffprüflabor werden Untersuchungen zur Bruchfestigkeit unter Berücksichtigung eines Thermo- und Mechanocycling, zur Detail- und Dimensionsgenauigkeit dentaler Werkstoffe sowie fraktographische Analysen und profilometrische Oberflächenanalysen durchgeführt.

In einem weiteren Forschungsschwerpunkt werden Forschungsprojekte im Themenfeld orale Biofilmbildung bearbeitet. So wird unter anderem die Biofilmbildung auf dentalen Implantaten im Zusammenhang mit der operativen und konservativen Tumorthherapie analysiert, da der Implantatverlust aufgrund einer biofilminduzierten Periimplantitis gerade bei diesen Patienten von großer klinischer Relevanz ist. Ein weiteres wesentliches Forschungsziel stellt die Entwicklung innovativer funktioneller Oberflächenschichten dentaler Implantatabutments dar, die einerseits die Bildung eines Biofilms mit parodontalpathogenen Keimen verhindern, andererseits jedoch die Anlagerung der Gingiva fördern. Im Rahmen interdisziplinärer Forschungsprojekte werden in In-vitro- und In-situ-Experimenten ultrastrukturelle Analysen des mikrobiellen Biofilms nach Oberflächenmodifikation der Implantate durchgeführt. Mit Hilfe eines Mikrokosmen-Modells ist es möglich, komplexe Biofilm-Gemeinschaften in vitro auf verschiedenen Oberflächen anwachsen zu lassen und die Biodiversität, das metabolische Potential und die Struktur und Dynamik der Biofilme zu analysieren. Außerdem wurde in der Abteilung Zahnärztliche Prothetik ein In-vivo-Modell etabliert, mit dem Biofilme atraumatisch analysiert und quantifiziert werden können.

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt befasst sich mit den Dysfunktionen des kraniomandibulären Systems. Im Mittelpunkt des Forschungsinteresses stehen klinische und instrumentelle Analysen des Einflusses okklusaler und funktioneller Faktoren auf die Unterkieferdynamik sowie Analysen der Unterkieferdynamik bei Patienten mit kraniomandibulären Dysfunktionen. Die Forschungsaktivitäten beinhalten Kooperationen mit verschiedenen Abteilungen der Medizinischen Hochschule, in- und ausländischen Universitäten sowie der Industrie. Im Bereich der Normierung zahnärztlicher Werkstoffe besteht eine enge Zusammenarbeit mit Gremien des DIN und der ISO.

Forschungsprojekte

In-situ Untersuchungen zur Immunreaktion der oralen Mukosa als Antwort auf eine bakterielle Besiedlung

Ausgeprägte entzündliche Erkrankungen in der Mundhöhle, zu denen u.a. periimplantäre und parodontale Erkrankungen zählen, finden sich bei etwa 30-50% der deutschen Bevölkerung. Beide Erkrankungen sind durch die Akkumulation bakterieller Biofilme auf Implantat- oder Zahnoberflächen gekennzeichnet und sind von einer entzündlichen Reaktion der umgebenden Gewebe begleitet, die als Mukositis, Gingivitis oder Periimplantitis bzw. Parodontitis klassifiziert werden. Fehlende oder insuffiziente Therapie führen nach meist jahrelangem chronischen Verlauf zum Implantat- oder Zahnverlust und einer erheblichen systemischen Belastung der Patienten.

Die größte und wohl auch wichtigste Grenzfläche zwischen der externen Umwelt und dem menschlichen Körper wird aus Epithelzellen gebildet, wovon sich etwa 300 m² auf mukosale Oberflächen und 2 m² auf die Epidermis verteilen. Die grundlegende Funktion dieser Oberflächen ist die Abwehr pathogener Bakterien mittels einer mechanischen und einer chemischen Barriere, die vorwiegend aus humanen antimikrobiellen Peptiden besteht. Eine andere wichtige Funktion der Epithelzelle ist die Aufrechterhaltung einer „epithelialen Toleranz“, die gewährleistet, dass die Besiedlung von Oberflächen mit kommensalen Bakterien nicht zur Aktivierung einer umfangreichen Immunreaktion führt, die auch immer mit Gewebeschäden einhergeht. Die Funktion dieser epithelialen Toleranz wird im Magen-Darm-Trakt, der Mundhöhle oder der Haut augenscheinlich, da trotz erheblicher bakterieller Besiedlung der Oberflächen Entzündungsreaktionen klinisch nicht manifest sind. Ändern sich die Zusammensetzung der Biofilme oder die Abwehrlage des Wirtes, werden die beschriebenen Mechanismen unwirksam und chronisch entzündliche Erkrankungen wie z.B. Morbus Crohn oder Parodontitis können sich entwickeln. Die Pathomechanismen, die zu diesen Erkrankungen führen, sind nicht bekannt, die Expression antimikrobieller Peptide scheint aber unabhängig vom Organ oder Gewebe eine wichtige Rolle zu spielen. Aufgrund der hohen klinischen Relevanz der beschriebenen Erkrankungen ist das Verständnis der Regulation der Synthese antimikrobieller Peptide in Epithelzellen von grundlegender Bedeutung.

Zum besseren Verständnis der Vorgänge wurde in der Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde das „Experimentelle Gingivitis Modell“ etabliert, welches ein geeignetes In-situ-Modellsystem ist, um entzündliche Veränderungen an epithelialen Grenzflächen zu studieren. Für dieses Modell werden gesunde Probanden aufgefordert, für einen Zeitraum zwischen 14 und 28 Tagen die Mundhygiene an ausgewählten Zähnen einzustellen. Während dieses Zeitraums bilden sich natürliche Biofilme auf Zähnen oder Implantaten und führen zu entzündlichen Veränderungen der angrenzenden Epithelgewebe (Abb. 1).



Abb.1: Nach 14 Tagen ohne häusliche Mundpflegemaßnahmen hat sich ein bakterieller Biofilm auf den Zähnen gebildet, der entzündliche Veränderungen am Zahnfleisch induziert. Auf dem Bild sind diese bakteriellen Beläge zur besseren Sichtbarkeit angefärbt.

Diese Veränderungen heilen nach dem Wiederbeginn der Mundhygiene innerhalb von 3 bis 5 Tagen vollständig ab und Schäden an Zähnen oder Zahnfleisch bleiben nicht zurück. Für die Charakterisierung der epithelialen Entzündungszeichen stehen sensitive klinische und molekularbiologische Parameter zur Verfügung, die ohne großen Aufwand erhoben werden können. Dazu zählt die visuelle Bestimmung der Biofilme auf den Zahn- oder Implantatoberflächen (Plaque-Index, PI) und der klinischen Entzündungszeichen Rötung und Schwellung der Gingiva (Gingiva-Index, GI), diese Daten sind ordinalskaliert. Des weiteren ist es möglich die Menge der Sulkusflüssigkeit (SF) mittels eines hoch standardisierten Verfahrens zu quantifizieren. Das Volumen der Sulkusflüssigkeit korreliert gut mit der Stärke der entzündlichen Reaktion. In dieser Flüssigkeit können Zytokine wie Interleukin-8 und antimikrobielle Peptide mittels ELISA gemessen werden. Ein weiterer anschaulicher Parameter zur Messung der Entzündungsreaktion der epithelialen Gewebe ist die Blutung auf Sondierung (BOP), der angibt, wie häufig nach mechanischer standardisierter Stimulation an einem Zahn oder Implantat ein positives Blutungszeichen der angrenzenden Gewebe auftritt. Alle genannten Parameter können abhängig von der Fragestellung zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Verlauf der experimentellen Gingivitis gemessen werden.

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, zusätzlich zur Aufzeichnung der klinischen Veränderungen einer induzierten experimentellen Gingivitis auch die physiologische Bedeutung von antimikrobiellen Peptiden zu untersuchen. Diese Frage wurde bisher nur in Querschnittstudien oder in in vitro Studien durchgeführt, die eine genaue Quantifizierung des entzündlichen Zustandes nicht ermöglichen oder weitgehend artifizielle Stimuli verwenden. Um dieser Frage nachzugehen, wurden bei einer Gruppe von 12 Probanden etwa 2x2 mm² große Biopsien der marginalen Gingiva gewonnen. Diese Gewebe stehen in direktem Kontakt zum Zahn und den auf der Zahnoberfläche akkumulierenden Biofilmen. Die Resektionsstellen heilen nach 3 bis 5 Tagen vollständig, unter Wiederherstellung der Gingiva-Architektur, ab. Die so gewonnenen Biopsien wurden einer konventionellen immunhistologischen Untersuchung zugeführt mit dem Ziel die antimikrobiellen Peptide hBD-2, hBD-3, LL-37 und das Zytokin Interleukin-8 nachzuweisen.

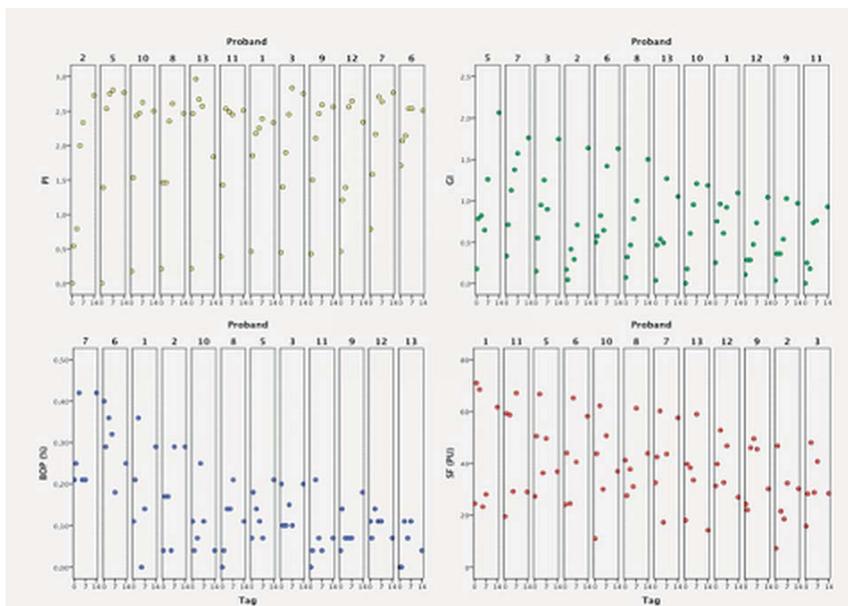


Abb.2: Die verschiedenen klinischen Parameter wurden im Verlauf der 14-tägigen Phase unterlassener Mundhygienemaßnahmen aufgezeichnet und sind hier für einzelne Probanden wiedergegeben. Der Parameter PI beschreibt die Menge der Plaque auf der Zahnoberfläche, die Größe GI ist eine visuelle Einschätzung der entzündlichen Veränderungen der Gingiva. Die Größe BOP bezeichnet den prozentualen Anteil von Blutungen nach mechanischer Stimulation und SF ist die Menge der Sulkusflüssigkeit.

Die klinische Untersuchung zeigt, dass das Modell der Experimentellen Gingivitis hervorragend geeignet ist entzündliche Veränderungen am Menschen zu untersuchen. Obwohl die klinische Ausprägung der entzündlichen Parameter individuelle Unterschiede aufweist (Abb. 2), ist bei allen Probanden die Akkumulation von bakteriellen Belägen mit einem Anstieg der Entzündungszeichen verbunden, die eindeutig dokumentiert werden können. Die immunhistologische Auswertung zeigt, dass die antimikrobiellen Peptide hBD-2 ausschließlich in Epithelzellen exprimiert werden, während hBD-3 sowohl in Epithelzellen als auch in Zellen synthetisiert wird, die im subepithelialen Bindegewebe liegen. Das Cathelicidin LL-37 wird nicht in Epithelzellen synthetisiert, sondern ausschließlich in Zellen, die in das subepitheliale Bindegewebe einwandern. Der zelluläre Ursprung von hBD-3 und LL-37 im subepithelialen Bindegewebe sind wahrscheinlich Makrophagen, die nachgewiesenermaßen antimikrobielle Peptide synthetisieren. Kürzlich publizierte Ergebnisse zeigen, dass LL-37 ein Regulator der Apoptose von Epithelzellen ist. Ein wesentliches Ergebnis der aktuellen Studie ist, dass nach einer Phase intensiver Mundhygiene der Probanden ohne klinische Anzeichen einer entzündlichen Reaktion antimikrobielle Peptide in großer Menge in Epithelzellen synthetisiert werden. Diese Beobachtung weist auf die Bedeutung der antimikrobiellen Peptide für die Aufrechterhaltung der epithelialen Homöostase bzw. Toleranz gegenüber nicht-pathogenen Bakterien hin, die in der Mundhöhle ständig vorhanden sind.

Die klinischen Daten zeigen, dass eine Gruppe von Probanden mit ausgeprägten Entzündungszeichen auf die bakteriellen Biofilme reagiert, während bei anderen Personen auch nach 14 Tagen nur wenige Entzündungszeichen nachweisbar sind. Inwieweit diese Beobachtung mit der Funktion der epithelialen Barriere in Verbindung steht und welche Mechanismen an der Biofilmbildung oder der Immunantwort beteiligt sind, soll in weiteren Studien zur Immunität der mukosalen Grenzflächen beleuchtet werden.

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Klinische Forschergruppe 208 „Ursachen und Folgen von Parodontopathien“, Universität Bonn, Bonn; Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel; AG Orale Biologie und Geweberegeneration, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen; Klinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie, Medizinische Hochschule Hannover, MHH; Förderung: Das Vorhaben ist Teil eines von der DFG geförderten Projekts (Eb 223-5).

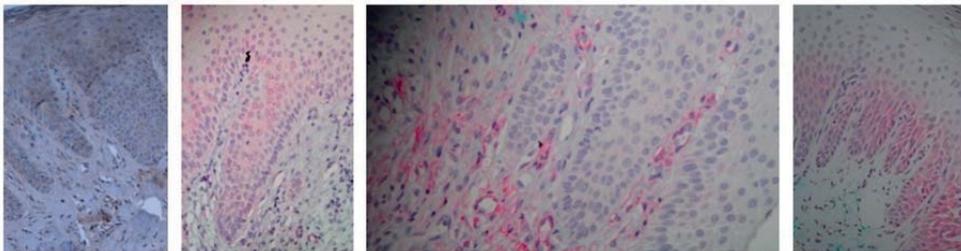


Abb.3: Exemplarisch sind immunhistologische Präparate verschiedener Probanden am 14. Tag der experimentellen Gingivitis Studie dargestellt (Vergrößerung 40-fach). (A) Positiver Nachweis von IL-8 in den Epithelzellen. (B) Das Peptid hBD-3 wird in Epithelzellen und im Bindegewebe zu verschiedenen Zeitpunkten der Untersuchung exprimiert, im Gegensatz zu LL-37 (C), welches ausschließlich im Bindegewebe nachgewiesen werden konnte. (D) Das antimikrobielle Peptid hBD-2 wird ausschließlich in Epithelzellen synthetisiert

Weitere Forschungsprojekte

Biomechanische Analysen zur Gestaltoptimierung dentaler Implantate

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Jörn, Daniela (Dipl.-Ing.), Kohorst, Philipp (Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Dittmer, Marc (Dr. med. dent.), Klinik für Kieferorthopädie der MHH; Förderung: Astra Tech Dental, Mölndal/Schweden

In-vitro-Untersuchungen und Analysen nach der Methode der Finiten Elemente zur Belastbarkeit unterschiedlicher Implantat-Abutment-Verbindungen

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Kohorst, Philipp (PD Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Dittmer, Marc (Dr. med. dent), Klinik für Kieferorthopädie der MHH, Institut für Umformtechnik der Leibniz Universität Hannover; Förderung: Astra Tech Dental, Mölndal/Schweden

Belastbarkeit von Zirkoniumdioxid-Implantat-Abutments - Einflüsse der Niedrigtemperaturdegradation sowie deren Prävention (PVD-Beschichtung der Abutmentoberfläche)

■ Projektleitung: Schaumann, Simone, Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Institut für Werkstoffkunde der Leibniz Universität Hannover; Förderung: Astra Tech GmbH, Bego Bremer Goldschlägerei Wilh. Herbst GmbH & Co. KG, Bremen, Friadent GmbH, Mannheim

Reduktion der Korrosions- und Frakturanfälligkeit keramischer Implantat-Abutments

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Kohorst, Philipp (Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Bach, Friedrich-Wilhelm (Prof. Dr.-Ing.), Hübsch, Christoph (Dipl.-Geow.), Jendras, Michael (Dr. rer. nat.) - Institut für Werkstoffkunde (IW), Leibniz Universität Hannover; Förderung: SFB 599, BCE Special Ceramics Mannheim

In-vitro-Untersuchung zur Bruchfestigkeit von Seitenzahnbrücken aus hochfester Strukturkeramik in Abhängigkeit von Material, Vorschädigung und Gestalt

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Kohorst, Philipp (Dr. med. dent.); Förderung: 3M ESPE Dental, Seefeld, Amann-Girrbach, Pforzheim, Ivoclar-Adent, Ellwangen, KaVo, Leutkirch, Vita, Bad Säckingen, Degudent, Hanau

In-vitro-Untersuchung zur Bruchfestigkeit von Seitenzahnbrücken aus Zirkoniumdioxidkeramik in Abhängigkeit von der Art der Zementierung

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Kohorst, Philipp (Dr. med. dent.); Förderung: KaVo, Leutkirch

In-vitro-Untersuchung zum Randschlussverhalten von Seitenzahnbrücken aus hochfester Strukturkeramik

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Kohorst, Philipp (Dr. med. dent.); Förderung: 3M ESPE Dental, Seefeld, Amann-Girrbach, Pforzheim, Ivoclar-Vivadent, Ellwangen, KaVo, Leutkirch, Vita, Bad Säckingen, Degudent, Hanau

Charakterisierung der martensitischen Phasenumwandlung von YTZP-Keramik mittels Atomkraftmikroskops (AFM)

■ Projektleitung: Strempele, Jürgen (Dr. rer. biol. hum.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Förderung: SFB 599

Biegefestigkeit von ZrO₂-Keramik unter dem Einfluss von Brandführung und Oberflächenbearbeitung sowie mechanischer und thermischer Wechselbelastung

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Kohorst, Philipp (Dr. med. dent.); Förderung: 3M ESPE Dental, Seefeld, Vita Zahnfabrik, Bad Säckingen

Bruchmechanische Untersuchungen an ZrO₂-Keramiken mit unterschiedlicher Einfärbung

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Bach, Friedrich-Wilhelm (Prof. Dr.-Ing.), Hübsch, Christoph (Dipl.-Geow.), Jendras, Michael (Dr. rer. nat.), Institut für Werkstoffkunde

(IW), Leibniz Universität Hannover; Förderung: SFB 599, Vita Zahnfabrik, Bad Säckingen, Metoxit, Thayngen/Schweiz

Untersuchungen zum Verbund von Zirkoniumdioxid- und Verblendkeramiken

■ Projektleitung: Kohorst, Philipp (PD Dr. med. dent.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Institut für Werkstoffkunde der Leibniz Universität Hannover; Förderung: Vita Zahnfabrik, Bad Säckingen; Dentaforum, Pforzheim, 3M ESPE Dental, Seefeld

Untersuchungen zum Einfluss einer Sonderapplikation auf den Haftverbund zwischen Verblendkeramiken und Nichtedelmetalllegierungen

■ Projektleitung: Kohorst, Philipp (PD Dr. med. dent.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Förderung: Heraeus Kulzer GmbH, Hanau

Belastbarkeit von Seitenzahnbrücken aus Zirkoniumdioxid unter Berücksichtigung der Unterstützungsstrukturen

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Kohorst, Philipp (PD Dr. med. dent.), Sarafidou, Katia; Förderung: Institut Straumann AG, Basel/Schweiz, Straumann CAD/CAM GmbH, München, Forschungsgemeinschaft Dental e.V.

Einfluss mechanischer Wechselbelastungen auf die Komponentenbelastbarkeit komplexer implantatgetragener Brückenrestorationen

■ Projektleitung: Kohorst, Philipp (PD Dr. med. dent.); Förderung: Biomain GmbH, Traunstein

Oberflächenfunktionalisierung dentaler Implantate mittels mechanischer Nanostrukturierungen zur Verminderung der Adhäsion oraler Biofilme

■ Projektleitung: Kohorst, Philipp (PD Dr. med. dent.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Laser Zentrum Hannover; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Untersuchungen der mikrobiellen Diversität supra- und subgingivaler Biofilme bei Patienten mit Periimplantitiden

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Heuer, Wieland (Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig; Förderung: DFG, SFB 599

Untersuchung zur Wirksamkeit und Biokompatibilität von Poly-(4-Vinyl-N-Hexylpyridiniumbromid) als antibakterielle Implantatbeschichtung

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Heuer, Wieland (Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Institut für Technische Chemie, Technische Universität Braunschweig; Förderung: SFB 599

Analyse der antibakteriellen Wirkung innovativer polykationischer Copolymerbeschichtungen

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Heuer, Wieland (Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG, SFB 599

The microbial diversity of periimplant biofilms on implant fixed bar- and telescopic double crown attachments

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Heuer, Wieland (Dr. med. dent.), Kettenring, Andreas, Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Stumpp, Sascha Nico (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Metagenomic analysis of the peri-implant and periodontal microflora in patients with clinical signs of gingivitis or mucositis

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Heuer, Wieland (Dr. med. dent.), Kettenring, Andreas, Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Stumpp, Sascha Nico (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Darstellung der zellulären Antwort von Knochenvorläuferzellen auf die Applikation von Wachstumsfaktoren im Laborversuch

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Abteilung Technische Chemie Makromolekularer Stoffe der TU Braunschweig; Förderung: Dr. Dorka-Stiftung

Technische Realisierung von transkutanen, knochenverankerten Extremitätenprothesen zur Verbesserung der Mobilität und Sicherheit bei amputierten Patienten

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Heuer, Wieland (Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Orthopädische Klinik der MHH, Institut für Technische Chemie, Technische Universität Braunschweig, Fachgebiet Medizintechnik, Technische Universität Berlin, Otto Bock Healthcare GmbH, Duderstadt; Förderung: BMBF

Retention von Wurzelstiften aus Titan, Zirkoniumdioxid, Glas- und Carbonfasern bei unterschiedlicher Zementierung

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD); Förderung: VDW-Dental, München und Hahnenkratt, Königsbach-Stein

Untersuchung zur Thixotropie additionsvernetzender Abformmaterialien

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.); Förderung: Heraeus Kulzer

Erosion von Befestigungszementen und Zahnhartsubstanz im Kronenrandbereich

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD), Victoria, Susanna; Förderung: Haffner, Pforzheim

Frakturstabilität von Zirkoniumdioxidkronengerüsten bei unterschiedlicher Art der Keramikverblendung im Front - und Seitenzahnbereich

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.); Förderung: Ivoclar Vivadent AG, Schaan, Liechtenstein

Klinische Bewährung von glasfaserverstärkten Langzeitprovisorien

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Senge, Matthias, Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD); Förderung: Stick Tech, Turku, Finnland

Untersuchungen zur Biomkompatibilität eines Deliverysystems für Zytokine auf der Basis modifizierter Hydroxyethylstärke

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Kooperationspartner: Abteilung Technische Chemie Makromolekularer Stoffe der TU Braunschweig

Vergleichende Untersuchung zur Stabilität provisorischer Befestigungszemente

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD); Förderung: Xental

Stabilität von Kunststoffreparaturen an vollkeramischem Zahnersatz mit Zirkoniumdioxidgerüst

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD), Pott, Philipp, Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Förderung: Voco

Analyse der Biofilmbildung in supra- und subgingivalen Bereichen auf Keramik, Titan, und Goldoberflächen mit Hilfe von Implantat-Abutments

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Fadi Ismail (Dr. med. dent.); Förderung: Astra Tech

Die Wirkung von c-di-GMP auf die bakterielle Biofilmbildung - ein extrazellulärer Botenstoff?

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Stump, Sascha Nico (Dr. rer. nat.), Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Institut für Pharmakologie, MHH; Förderung: HiLF MHH

Die Bedeutung bakterieller Virulenzfaktoren in natürlichen Biofilmen unterschiedlicher Reifungsstadien für die Immunreaktionen gingivaler Epithelzellen

■ Projektleitung: Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.), Schmitz-Streit, Ruth (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG gefördertes Einzelprojekt

Die Effektivität neuartiger Kunststoff-Rosenbohrer bei der Kariesentfernung im Vergleich zu herkömmlichen Ganzmetall-Bohrern

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD); Förderung: Kommet GmbH

Gewinnung, Kultivierung und Charakterisierung von dentalen Pulpa-Stammzellen aus Zahnmaterial

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Ulmer, Franziska (Dr. med. dent.), Kühnel, Mark (Dr. rer. nat.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.)

Entwicklung einer Internet- Lernplattform für die klinischen prothetischen Kurse und Bewertung der studentischen Akzeptanz

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD), Heuer, Wieland (Dr. med. dent.), Schaumann, Simone, Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.)

Epidemiologische Studien zum Vorliegen der Kraniomandibulären Dysfunktion in der Bevölkerung

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD), Merkel, Ulrich (Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Epidemiologie der Medizinischen Hochschule Hannover (Prävention und Rehabilitation in der System- und Versorgungsforschung)

Die Untersuchung der bakteriellen Metagenome atherosklerotischer Plaques

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Haverich, Axel (Prof. Dr. med.), Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.), Bisdas, Theodosios (Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, MHH

Die Erzeugung einer Deletionsmutante von *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* mit verminderter Fähigkeit zur Biofilmbildung

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. med.), Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.), Büttner, Falk (Dr. rer. nat.), Stump, Sascha Nico (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Institut für Zelluläre Chemie, MHH

Originalpublikationen

Bach FW, Bormann D, Seitz JM, Borchers L, Hübsch C, Jendras M, Stiesch M, Behrens P, Menzel H, Ostermeier S, Denkena B, Glasmaier B, Lenarz T. Forschungsrichtungen der Materialentwicklung im Sonderforschungsbereich Biomedizintechnik. *Biomed Tech (Berl)* 2010;55(Suppl.1):97-100

Borchers L, Stiesch M, Bach FW, Buhl JC, Hübsch C, Kellner T, Kohorst P, Jendras M. Influence of hydrothermal and mechanical conditions on the strength of zirconia. *Acta Biomater* 2010;6(12):4547-4552

Demling A, Demling C, Schweska-Polly R, Stiesch M, Heuer W. Short-term influence of lingual orthodontic therapy on microbial

parameters and periodontal status. *Angle Orthod* 2010;80(3):480-484

Demling A, Elter C, Heidenblut T, Bach FW, Hahn A, Schweska-Polly R, Stiesch M, Heuer W. Reduction of biofilm on orthodontic brackets with the use of a polytetrafluoroethylene coating. *Eur J Orthod* 2010;32(4):414-418

Dittmer MP, Demling AP, Borchers L, Stiesch M, Kohorst P, Schweska-Polly R. Tensile properties of orthodontic elastomeric chains. *J Orofac Orthop* 2010;71(5):330-338

Dittmer MP, Kohorst P, Borchers L, Schweska-Polly R, Stiesch M.

- Stress analysis of an all-ceramic FDP loaded according to different occlusal concepts. *J Oral Rehabil* 2011;38(4):278-285
- Dittmer MP, Kohorst P, Borchers L, Stiesch M. Influence of the supporting structure on stress distribution in all-ceramic FPDs. *Int J Prosthodont* 2010;23(1):63-68
- Dittmer MP, Kohorst P, Borchers L, Stiesch M. Finite-Elemente-Analyse zur Ermittlung der Spannungsverteilung in Vollkeramikbrücken. *DZZ* 2010;65(2):92-99
- Eberhard J, Banasch T, Jepsen S, Dommisch H. Differential epithelial cell response upon stimulation with the Aggregatibacter actinomycetemcomitans strains VT 1169, VT 1560 DAM (-) and ATCC 4318. *Epigenetics* 2010;5(8):710-715
- Eisenburger M, Klug S. The effect of guidance elements on the rotation of cast crowns during cementation. *Int J Prosthodont* 2010;23(4):347-349
- Göstemeyer G, Jendras M, Dittmer MP, Bach FW, Stiesch M, Kohorst P. Influence of cooling rate on zirconia/veneer interfacial adhesion. *Acta Biomater* 2010;6(12):4532-4538
- Heuer W, Stiesch M, Abraham WR. Microbial diversity of supra- and subgingival biofilms on freshly colonized titanium implant abutments in the human mouth. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30(2):193-200
- Heuer W, Winkel A, Kohorst P, Lutzke A, Pfaffenroth C, Menzel H, Bach FW, Volk J, Leyhausen G, Stiesch M. Assessment of the Cytocompatibility of Poly-(N-hexylvinylpyridinium) Used as an Antibacterial Implant Coating. *Advanced Engineering Materials* 2010;12(11):B609-B617
- Jepsen S, Deschner J, Braun A, Schwarz F, Eberhard J. Calculus removal and the prevention of its formation. *Periodontol* 2000 2011;55(1):167-188
- Jörn D, Waddell JN, Swain MV. The influence of opaque application methods on the bond strength and final shade of PFM restorations. *J Dent* 2010;38 Suppl 2:e143-9
- Kohorst P, Brinkmann H, Dittmer MP, Borchers L, Stiesch M. Influence of the veneering process on the marginal fit of zirconia fixed dental prostheses. *J Oral Rehabil* 2010;37(4):283-291
- Kohorst P, Butzheim LO, Dittmer MP, Heuer W, Borchers L, Stiesch M. Influence of Preliminary Damage on the Load-Bearing Capacity of Zirconia Fixed Dental Prostheses. *J Prosthodont* 2010;19(8):606-613
- Kohorst P, Dittmer MP, Borchers L, Stiesch M. Belastbarkeit vollkeramischer Seitenzahnbrücken aus Zirkoniumdioxid. *NZB* 1910;45(9):25-30
- Kohorst P, Junghanns J, Dittmer MP, Borchers L, Stiesch M. Different CAD/CAM-processing routes for zirconia restorations: influence on fitting accuracy. *Clin Oral Investig* 2010;DOI: 10.1007/s00784-010-0415-9
- Kuehn C, Graf K, Mashaqi B, Pichlmaier M, Heuer W, Hilfiker A, Stiesch M, Chaberny IF, Haverich A. Prevention of Early Vascular Graft Infection Using Regional Antibiotic Release. *J Surg Res* 2010;164(1):e185-e191
- Meckfessel S, Stühmer C, Bormann KH, Kupka T, Behrends M, Matthies H, Vaske B, Stiesch M, Gellrich NC, Rucker M. Introduction of e-learning in dental radiology reveals significantly improved results in final examination. *J Craniomaxillofac Surg* 2011;39(1):40-48
- Nitsch A, Verheggen R, Ulmer FL, Holste J, Merten HA. Knochenregeneration unter Verwendung von Biopolymeren. Untersuchung in der Frühphase. *Osteologie* 2010;19(1):65-71
- Schwabe L, Vogt B, Tschernitschek H. Patientenzufriedenheit bei Versorgung mit partiellem Zahnersatz in Abhängigkeit von der Befestigungsart. *Dt Zahnärztl Z* 2010;65(8):396-400
- Schwabe L, Vogt S, Tschernitschek H. Veränderungen der Keimflora bei chairsidefertigen Provisorien. *ZWR* 2010;119(07):344-347
- Shahab-Osterloh S, Witte F, Hoffmann A, Winkel A, Laggies S, Neumann B, Seiffart V, Lindenmaier W, Gruber AD, Ringe J, Häupl T, Thorey F, Willbold E, Corbeau P, Gross G. Mesenchymal stem cell-dependent formation of heterotopic tendon-bone insertions (osteotendinous junctions). *Stem Cells* 2010;28(9):1590-1601
- Stiesch M, Karst M, Fink M. Physikalische Therapie und Schmerzmedikation bei der kranioamandibulären Dysfunktion.. *Zahnmedizin up2date* 2010;4(1):19-28
- Stumpp SN, Heyn B, Brakmann S. Activity-based selection of HIV-1 reverse transcriptase variants with decreased polymerization fidelity. *Biol Chem* 2010;391(6):665-674

Übersichtsarbeiten

Ulmer FL, Winkel A, Kohorst P, Stiesch M. Stem Cells - Prospects in Dentistry. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2010;120(10):860-872

Ulmer FL, Winkel A, Kohorst P, Stiesch M. Stammzellen - eine Perspektive der Zahnmedizin. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2010;120(10):873-883

Abstracts

2010 wurden 28 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Kohorst, Philipp: Werkstoffkundliche Untersuchungen zur Verbesserung der Langzeitprognose CAD/CAM-gefertigter Brückenrestaurationen aus Zirkoniumdioxid.

Promotionen

Kellner, Tim: Der Einfluss verschiedener mechanischer und hydrothermaler Behandlungen auf die Festigkeit zweier Y-TZP-Keramiken.

Martin, Karin Ileana: Zahnverletzungen bei Eishockeyspielern in Deutschland und die Art und Häufigkeit von Präventionsmaßnahmen.

Manolova-Doytchinov, Ekaterina: Retention verschiedener konfektionierter Wurzelstifte in Abhängigkeit vom Befestigungszement und der Beschaffenheit der Stiftoberfläche.

Reichel, Alexandra Carolin: Die prothetische Bedeutung endodontisch behandelter Zähne in der zahnärztlichen Praxis.

Schapev, Michaela und Cay, Ergon: Einflüsse okklusaler Interventionen auf die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts bei gesunden Probanden.

Master

Sallem-Kallel, Chefia: Untersuchungen zu Festigkeit und Rissverhalten von Dentalkeramiken auf ZrO₂-Basis.

Wissenschaftspreise

Kohorst, Philipp (PD Dr. med. dent.): IADR/Heraeus Travel Award: „Determining zirconia core/veneer interfacial adhesion by strain energy release rate“.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.): Reviewer für peer-reviewed Journals: Journal of Oral Rehabilitation, Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift, Cranio, Lasers in Surgery & Medicine, Applied Microbiology and Biotechnology, Acta Biomaterialia; Hochschulmentorin für den DGZMK / BZÄK / Dentsply-Förderpreis; Mitglied des PEERS (Platform for exchange of education, research and science) Fachgremiums Wissenschaft, Mitglied des Senats der MHH, Mitglied der Forschungskommission der MHH, Vorsitzende der Kommission für Frauenförderung und Gleichstellung, Mitglied des Kompetenzzentrums für geschlechtersensible Medizin an der MHH, Mitglied im Direktorium des Forschungsverbundes Crossbit, Mitglied des Richtlinienausschusses VDI 5701 Biomaterialien in der Medizintechnik, Gutachterin für Anträge bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Wissenschaftlicher Beirat der ZWR.

Heuer, Wieland (Dr. med. dent.): Leiter des Bereichs Mikro- und Molekularbiologie im Forschungsverbund CrossBit.

Kohorst, Philipp (PD Dr. med. dent.): Mitglied des Editorial Boards bei peer-reviewed Journals (Journal of Bioengineering and Biomedical Science), Reviewer für peer-reviewed Journals: Journal of Biomaterials Applications, Acta Biomaterialia, European Journal of Oral Sciences, Quintessence International, Materials.

Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent, PhD): Reviewer für Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift, European Journal of Oral Sciences, Caries Research.

Borchers, Lothar (Dr.-Ing.): Mitglied im Normenausschuss Dental des DIN in folgenden Arbeitsgruppen: D 9 (Gipse, Wachse, Einbettmassen) als Obmann, D 17i (Keramik-/Metallkeramik-Systeme), D 22 (Dentale Abformmaterialien), Nationaler Delegierter im Subcommittee 2 des Technical Committee 106 (Dentistry) der International Organization for Standardization (ISO) in folgenden Arbeitsgruppen: WG 1 (Dental Ceramics), WG 7 (Impression Materials), WG 13 (Dental Investments), WG 18 (Dental Waxes), Reviewer für Acta Biomaterialia, European Journal of Oral Sciences.

Bremer, Bernd (Dr. med. dent.) : Erster Vorsitzender des Landesverbandes Implantologie Niedersachsen der Deutschen Gesellschaft für Implantologie.

Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde

■ Direktor: Prof. Dr. Werner Geurtsen

Tel.: 0511 / 532-4816 • E-Mail: Geurtsen.Werner@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/269.html

Forschungsprofil

Die Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde ist Teil des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Klinische und wissenschaftliche Schwerpunkte sind die Kinderzahnheilkunde und Prophylaxe, die konservierende Zahnheilkunde (Zahnhartsubstanzlehre einschließlich Kariologie und konservierend-restaurative Zahnheilkunde) die Endodontie, die Parodontologie und (Peri-)Implantologie sowie zellbiologische Untersuchungen zur Biokompatibilität von zahnärztlichen Füllungsmaterialien und die Stammzellforschung.

Die Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde verfügt neben einem Zellkultur- und Molekularbiologielabor über ein Histologielabor sowie ein Rasterelektronenmikroskop als etablierte wissenschaftliche Forschungseinrichtung. In der Forschungsevaluation an niedersächsischen Hochschulen und Forschungseinrichtungen 2004 wurde die von der Abteilung betriebene Forschung als erstklassig bezeichnet.

Forschungsprojekte

Vergleichende Analyse des osteo/odontogenetischen Differenzierungspotenzials humaner Stammzellen aus der dentalen Pulpa und der dentalen apikalen Papille in vitro

Mesenchymale Stammzellen sind eine wichtige Quelle für Vorläuferzellen im Hinblick auf „Tissue Engineering“ und Regeneration von Geweben. Ihre Kapazität, sich in viele Linien verschiedenster Körperzellen zu differenzieren, eröffnet ein weites Feld für solche Zellen in der Zukunft, u.a. auch deren Verwendung für die regenerative Zelltherapie in der Zahnheilkunde. Dies setzt allerdings eine genaue Kenntnis und Anwendung derjenigen Stimuli voraus, welche die Zellen in die gewünschte Richtung differenzieren lassen. Bisher ist es gelungen, Stammzellen aus verschiedenen (auch adulten) Geweben dentalen Ursprungs, wie z.B. der Pulpa, dem parodontalen Ligament oder aus extrahierten Milchzähnen zu isolieren. In dem vorliegenden Projekt wurden Stammzellen aus der dentalen apikalen Papille (SCAP) oder aus der Pulpa (DPSCs) permanenter Zähne isoliert mit dem Ziel, das Differenzierungsvermögen dieser humanen mesenchymalen Stammzellen näher zu charakterisieren.

Methoden: Die Zellkulturen (DPSCs und SCAP) wurden von Weisheitszähnen (ohne abgeschlossenes Wurzelwachstum) junger, gesunder Spender etabliert, deren Einverständniserklärung schriftlich eingeholt wurde [s. Abb. 1a-c].

Die Zellkulturen wurden zunächst angezchtet [s. Abb. 1d-g und Wachstumskurven] und dann mit Differenzierungsmedien induziert, die Dexamethasone, KH₂PO₄ und • Glycerophosphat enthielten. Die anschließende Analyse mit verschiedenen Stammzellenmarkern wie STRO-1, CD146, CD34 und CD45 wurde per Durchflußzytometrie (FACS) durchgeführt. Weiterhin wurden die induzierten Zellkulturen auf deren Zellmorphologie, Wachstumseigenschaften und auf mineralisierende Eigenschaften untersucht. Dabei wurde das Mineralisierungspotential durch Bestimmung der alkalischen Phosphatase und der Bildung von Kalziumphosphat-haltigen Noduli mittels Alizarin Red-Färbung untersucht, wobei letztere Methode auch eine quantitative Auswertung erlaubt. Am Tag 0, 9 und 15 nach Beginn der Stimulierung mit Differenzierungsmedium wurde zusätzlich die Expression typischer Marker für osteogene/odontogene Differenzierung (Dentin Sialo-

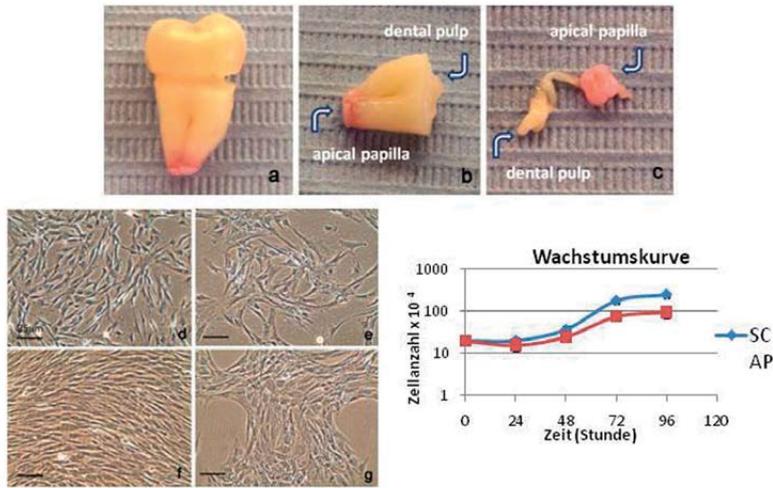


Abb. 1: (a, b, c): Weisheitszähne junger, gesunder Spender im Stadium ihrer Wurzelentwicklung wurden zur Etablierung der SCAP und DPSCs Zellkulturen verwendet. (d, f) SCAP Zellkulturen 3 und 7 Tage nach ihrer enzymatischen Dissoziation und Aussaat. (e, g) DPSCs Kulturen nach 7 und 14 Tagen (Scale Bar 25µm). Die Wachstumskurven beider Zellarten zeigen ein etwas schnelleres Wachstum der SCAP-Zellkulturen.

phosphoprotein-DSPP, Bone Sialoprotein-BSP, Osteocalcin-OCN, Alkalische Phosphatase-ALP) durch RT-PCR ausgewertet. Ergebnisse: Die FACS-Analysen der DPSCs und SCAP Zellkulturen waren für die Marker STRO-1, CD146 und CD34 positiv, wobei deren prozentualer Anteil von der Stammzellart und dem jeweiligen Spender abhängig waren. Im Gegensatz dazu waren alle Stammzellkulturen negativ für den hämatopoetischen Marker CD45 (s. Abb. 2).

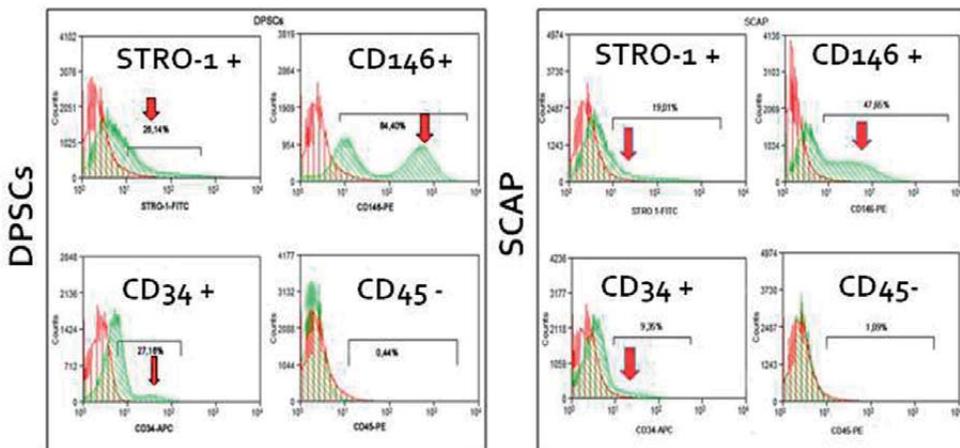


Abb. 2: Single-Parameter-Histogramme zeigen (je ein repräsentatives Experiment) die Expression der Oberflächenmarker der mesenchymalen Stammzellen STRO-1, CD146, CD34 und CD45 in DPSCs und SCAP Kulturen. (Rote Linie: Isotypkontrolle, Grüne Linie: Marker von Interesse)

INVITRO MINERALISIERUNG

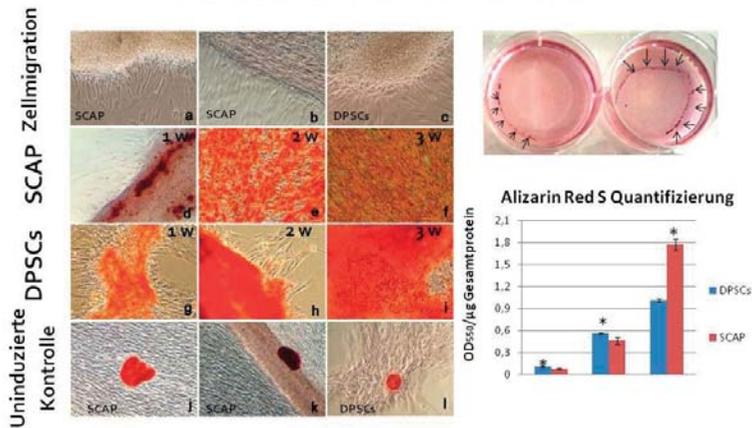


Abb. 3: (a, b, c) Repräsentative Darstellung von SCAP (a, b) und DPSCs (c) mittels Phasenkontrastmikroskopie eine Woche nach Beginn der Induktion der Differenzierung. In den adhären Monolayern der Zellen konnten die Migration, Bildung von Aggregaten mit hoher Dichte (a) längliche 3D-Strukturen (b) oder Kolonie-Cluster (c) beobachtet werden, die auch in den Zellkulturschalen makroskopisch zu erkennen waren. Abb. 3a-c zeigen die Randbereiche der Kulturplatten. D-f zeigt die AR-S-Färbung im zentralen Teil von SCAP Kulturen 1 (d), 2 (e) und 3 (f) Wochen nach Induktion der Differenzierung. Die Mineralisierung scheint innerhalb der organisierten Strukturen eingeleitet zu werden (d), als auch in zufällig verteilten mineralisierten Knötchen auf der ganzen Kulturschale. 3 Wochen nach Induktion reifen mineralisierte Gewebe (braun) (f), welche den gesamten Monolayer bedecken. In den DPSC Kulturen 1 (g), 2 (h) und 3 (i) Wochen nach Induktion begann die Mineralisierung in den Zentren der zellulären Aggregate (g) und nahm schrittweise während der nächsten zwei Wochen (h, i) zu. In den nicht induzierten Kontrollen von SCAP (j, k) und DPSC (l) Kulturen konnten zwar auch organisierte Strukturen beobachtet werden, aber die Mineralisierung war nach 3 Wochen sehr gering und auf ein paar spontane Knötchen (Maßstab 25 µm) beschränkt. AR-S Quantifizierung zur Auswertung des gebildeten mineralisierten Gewebes in DPSCs und SCAP Kulturen, welche zur Differenzierung mit Osteo / odontogenen Medium für eine Gesamtdauer von 21 Tagen induziert wurden. Die Daten sind Mittelwerte der gemessenen OD /µg Gesamt-Protein ± SD (n = 6). Der Stern zeigt die statistisch signifikanten Unterschiede an Mineralisierung der SCAP im Vergleich zu den DPSC Zellkulturen nach 7, 14, und 21 Tagen (p < 0,05).

Beide Stammzelltypen (DPSCs und SCAP) hatten ein sehr aktives Migrations-, Organisations- und Mineralisierungspotenzial und waren in der Lage mineralisierte 3D-Strukturen zu produzieren, die sowohl qualitativ mikroskopisch als auch quantitativ durch die Farbreaktion mit Alizarin S nachgewiesen werden konnten [s. Abb. 3]. Die Auswertung der RT-PCR zeigte, dass die relevanten Differenzierungsmarker BSP, DSPP, und OC von den Zellen progressiv exprimiert wurden und innerhalb der mineralisierten Strukturen nachweisbar waren [s. Abb. 4]. Diskussion und Fazit: Diese Daten bestätigen unsere Arbeitshypothese, dass die entsprechenden mineralisierten Strukturen Eigenschaften von reparativem Dentin bzw. Osteodentin besitzen. Ferner haben die SCAP Zellen ein signifikant höheres Proliferationsvermögen und Mineralisierungspotenzial im Vergleich zu den DPSCs. Diese Ergebnisse sind für das „zahnmedizinische Tissue Engineering“ von grosser Bedeutung, beispielsweise zur Regeneration von Zähnen und Knochen. Das vorliegende Forschungsprojekt zeigt, dass verschiedene orale Stammzellentypen das Potenzial für die Züchtung unterschiedlicher Zahnhart- und -weichgewebe besitzen und deswegen bereits mittelfristig am Menschen angewendet werden können. Um jedoch die Wunschvorstellung einer möglichen Züchtung ganzer Zähne als natürlichen autologen Ersatz fehlender Zähne in die Realität umzusetzen, besteht noch ein erheblicher Forschungsbedarf.

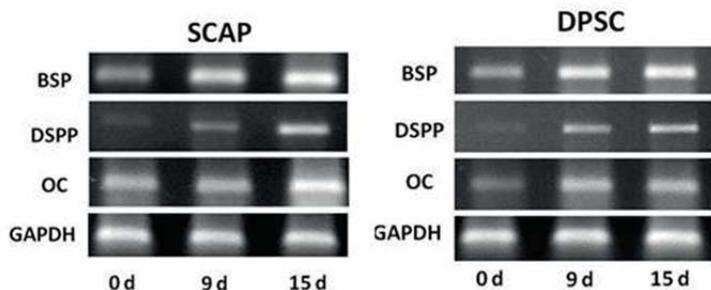


Abb. 4: zeigt repräsentative Agarosegele mit RT-PCR-Produkten von DPSCs und SCAP Zellkulturen an den Tagen 0, 9 und 15 nach Induktion der Differenzierung. In beiden Kulturen zeigt die Basline-Expression dieser Gene (Tag 0) eine zeitabhängige Erhöhung mit verlängerter Inkubation unter differenzierenden Kulturbedingungen bis hin zum Tag 15. [BSP, Bonesialoprotein (Produkt: 322bp), OC, Osteocalcin (Produkt: 137bp), DSPP, Dentin sialophosphoprotein (Produkt: 422bp), GAPDH, Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase (Housekeeping Kontrolle) (Produkt: 226bp)]

■ Projektleitung: Leyhausen, G., Volk, J., Geurtsen, W., Bakopoulou, A.; Förderung: BMBF/MHH

Weitere Forschungsprojekte

Verbundprojekt: Marine Naturstoffe II: Biomimetische medizinische und zahnmedizinische Materialien mit nanoskaliger Struktur

■ Projektleitung: Geurtsen, W. (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Müller, WEG (Prof. Dr. med.), Schröder (Prof. Dr. med.), Tremel (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF/ MHH

Zahnärztliche Gesundheitsfrüherkennung und Langzeitprävention - Kariesprävalenz bei Mutter und Kind -V. Phase

■ Projektleitung: Günay, H. (Prof. Dr. med. dent.), Meyer, K.(Dr. med. dent.), Khorshidi-Böhm, M.

Partnerbehandlung im Rahmen der systematischen Parodontaltherapie

■ Projektleitung: Günay, H. (Prof. Dr. med. dent.), Weinspach, K. (ZA), Nicksch, S. (Dr.med.dent.), Staufenberg, I. (Dr. med.dent.), Lindau, G.; Arabi, A.

Optische Differenzierung (von Zahnhartsubstanz und Komposit) verschiedener Substanzen bzw. Strukturen - eine in-vitro-Studie

■ Projektleitung: Günay, H.(Prof. Dr. med. dent.), Jacker-Guhr, S. (Dr.med.dent.), Roßnagel, A-M.(ZÄ); Kooperationspartner: Laserinstitut

Zahnärztliche Gesundheitsfrüherkennung für Mütter und Kinder aus sozial benachteiligten Familien - ein Begleitprojekt von „Pro Kind-Niedersachsen/Bremen

■ Projektleitung: Günay, H. (Prof. Dr. med. dent.), Herrmann, P. (ZÄ), Meyer, K. (Dr. med. dent.), Jürgens, I, Dawidowicz, M.

PAR-Zustand und Aufklärung von Diabetikern - Erhebung während eines deutschlandweiten Projektes

■ Projektleitung: Günay, H. (Prof. Dr. med. dent.), Papaefthimiou, E., Weinspach, K.(ZA), Staufenberg, I. (Dr. med. dent.), Nicksch, S.(Dr. med. dent.)

Intraoraler hBD-2 und LL-37-Spiegel bei ALL unter HD-MTX

■ Projektleitung: Schilke, R. (Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Grigull (PD Dr. med. dent.), Bals (Prof. Dr.), Peters, Wuttke

Wissenstand zu kariesdeterminierenden Parametern bei Kinder- und Zahnärzten

■ Projektleitung: Schilke, R. (Dr. med. dent.)

pH-Wertveränderungen von Nährlösungen mit unterschiedlichem Substratangebot durch probiotische und kariogene Laktobazillen

■ Projektleitung: Schilke, R. (Dr. med. dent.); Förderung: DGZ

Klinische Studie von Venus XY in Klasse II-Kavitäten - eine Multicenterstudie

■ Projektleitung: Geurtsen, W. (Prof. Dr. med. dent.), Lührs, A.-K. (OÄ Dr. med. dent.); Förderung: Heraeus Kulzer GmbH

Chronische pulpale Neurotoxizität zahnärztlicher Füllungsmaterialien in vivo

■ Projektleitung: Volk, J. (Dr. rer. nat.), Lührs, A.-K. (Dr. med. dent.); Förderung: DGZMK

Molecular interactions of dental resins with human oral and intestinal cells

■ Projektleitung: Volk, J. (Dr. rer. nat.), Geurtsen, W. (Prof. Dr. med. dent.); Förderung: DFG

Fallbezogene interdisziplinäre Curriculumsentwicklung für die klinische Ausbildung in der Zahnmedizin

■ Projektleitung: Rahman, A. (Dr. med. dent.); Förderung: DGZMK

Originalpublikationen

Dimitrouli M, Günay H, Geurtsen W, Lührs AK. Push-out strength of fiber posts depending on the type of root canal filling and resin cement. Clin Oral Investig 2011;15(2):273-281

Günay H, Meyer K. Interdisziplinäre Gesundheitsfrühförderung - Ein Frühpräventionskonzept für die Verbesserung der Zahn- und Mundgesundheit von Mutter und Kind. Prävention und Gesundheitsförderung 2010;5(4):326-339

Heuer W, Winkel A, Kohorst P, Lutzke A, Pfaffenroth C, Menzel H, Bach FW, Volk J, Leyhausen G, Stiesch M. Assessment of the Cytocompatibility of Poly-(N-hexylvinylpyridinium) Used as an Antibacterial Implant Coating. Advanced Engineering Materials 2010;12(11):B609-B617

Lührs AK, Görmann B, Jacker-Guhr S, Geurtsen W. Repairability of dental siloranes in vitro. Dent Mater 2011;27(2):144-149

Nicksch S, Meyer K, Rahman A, Hillemanns P, Günay H. Effizienz einer interdisziplinären Veranstaltung für Schwangere zur Zahn- und Mundgesundheit. Dt Zahnärztl Z 2010;65(10):562-570

Schaefer W, Rahman A, Bauss O. Pulpavitalität nach kieferorthopädischer Extrusion traumatisierter Oberkieferschneidezähne. DZZ 2010;65(5):254-258

Spanier T, Rahman A, Günay H. Kenntnisstand von Müttern 3-jähriger Kinder über die zahnärztliche Gesundheitsfrühförderung. DZZ 2010;65(10):571-576

von See C, Gellrich NC, Bormann KH, Rahmann A, Rücker M.

Microvascular response to the subperiosteal implantation of self-inflating hydrogel expanders. Int J Oral Maxillofac Implants 2010;25(5):979-984

Abstracts

2010 wurden 26 Abstracts publiziert.

Promotionen

Manolova-Doytchinov, Ekaterina: Retention verschiedener konfektionierte Wurzelstifte in Abhängigkeit vom Befestigungszement und der Beschaffenheit der Stiftoberfläche.

Reichel, Alexandra: Die Prothetische Bedeutung endodontisch behandelter Zähne in der zahnärztlichen Praxis.

Nicksch, Sonja: Effizienz einer interdisziplinären Veranstaltung für Schwangere zur Zahn- und Mundgesundheit.

Wissenschaftspreise

Schilke, Reinhard (Dr. med. dent.): Hypomineralisation on deciduous and permanent teeth (Vortragspreis der Deutschen Gesellschaft für Kinderzahnheilkunde).

Schilke, Reinhard (Dr. med. dent.): Kenntnisstand von Zahn- und Kinderärzten zu oralen Auswirkungen von Kindesvernachlässigung und -misshandlung (Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin).

Volk, Joachim (Dr. rer. nat.): Einfluss von TEGDMA und BisEMA auf den Metabolismus von Parodontal-Ligamentzellen (Poster-

preis auf der 24. DGZ-Jahrestagung im Rahmen des Deutschen Zahnärztetages).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Günay, Hüsamettin (Prof. Dr. med. dent.): Zahnärztliche Gesundheitsfrühförderung für Mütter und Kinder aus sozial benachteiligten Familien: ein Begleitprojekt von „Pro Kind-Niedersachsen / Bremen / Sachsen (In Kooperation mit der Stiftung Pro Kind, Kriminologisches Forschungsinstitut Niedersachsen; Verankerung des Konzepts der „zahnärztlichen Gesundheitsfrühförderung“ im Mutterpass und Kinderuntersuchungsheft; Implementierung einer optischen Methode zur klinischen Differenzierung von Zahnhartsubstanz und zahnfarbenen Füllungsmaterialien (In Kooperation mit Hannoversches Zentrum für Optische Technologien (HOT) - eine Forschungsinitiative der Leibniz Universität Hannover und des Laser Zentrums Hannover).

Geurtsen, Werner (Prof. Dr. med. dent.): Hauptschriftleiter „Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift“; Gründungs-Mitschriftleiter der Zeitschrift „Clinical Oral Investigations“; Editorial Board Mitglied `Clinical Oral Investigations`; Editorial Board Mitglied `Journal of Dental Research`.

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Koppert

Tel.: 0511 / 532-2388 • E-Mail: koppert.wolfgang@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/anaesthesiologie.html

Forschungsprofil

Die Herausforderungen der perioperativen Medizin sind signifikant und werden in den kommenden Jahrzehnten noch exponentiell wachsen. Im Mittelpunkt dieses Problems steht der älter werdende Patient mit zunehmenden Komorbiditäten, der sich immer invasiveren Eingriffen unterzieht und daher öfter schwere perioperative Komplikationen erleidet. Die Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der MHH unternimmt derzeit enorme Anstrengungen auch im Bereich der Forschung um sich strukturell und inhaltlich diesen Herausforderungen in Zukunft noch besser stellen zu können.

Nach der Neubesetzung des Lehrstuhls für Anästhesiologie und Intensivmedizin durch Prof. Dr. Wolfgang Koppert im Frühjahr 2009 ist im Jahre 2010 zusätzlich eine W2-Professur für experimentelle Schmerzforschung mit Prof. Dr. Andreas Leffler besetzt worden und eine W3-Professur für Experimentelle Anästhesiologie ausgeschrieben worden für die der Ruf an Prof. Dr. Gregor Theilmeier ergangen ist. Dadurch wird die Schwerpunktschärfung der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin in die Bereiche Neurowissenschaften sowie kardiovaskuläre und Entzündungsforschung und perioperative Gerinnungsforschung auch strukturell abgebildet. Dabei bleibt die Forschung der Abteilung auf translationale Ansätze ausgerichtet, die das übergeordnete Ziel verfolgen, die Versorgung unserer Patienten zu verbessern. Die Arbeitsgruppen der Abteilung entwickeln daher Strategien um perioperative Risiken früher und besser zu erkennen, daraus resultierende Komplikationen besser zu behandeln und die in der perioperativen Phase und lange darüber hinaus entstehenden Schmerzen besser beherrschen zu können.

Eine Vielzahl präklinischer und grundlagenwissenschaftlicher Ansätze in den Themenschwerpunkten Kardiovaskuläre Forschung und Neurowissenschaften werden durch eine breite Projektpalette klinischer Untersuchungen in allen thematischen Schwerpunkten komplettiert.

Im Bereich Inflammations- und Transplantationsforschung beschäftigen sich die Gruppen mit dem akuten Lungenversagen und der Atemwegssicherung, der Kinderanästhesie, und der kardiovaskulären Inflammationsforschung. Die AG Kinderanästhesie beschäftigt sich mit einem nach wie vor ungelösten Problem, nämlich der optimalen Zusammensetzung von Infusionslösungen für Kinder, sowie den Effekten unterschiedlicher anästhesiologischer Strategien für die Entzündungsantwort nach chirurgischen Eingriffen. Weiter werden im Schwerpunkt Inflammations-Forschung Fragestellungen, die sich Modulatoren von Entzündungs- und Matrix-Umbauprozessen als therapeutische Zielstrukturen zunutze machen, in grundlagen-orientierten und in klinischen Studien bearbeitet.

Im Schwerpunkt Perioperative Gerinnungsforschung werden einerseits klinische Studien zur Überprüfung der Effektivität von gerinnungsaktiven Pharmaka durchgeführt, um verbesserte Strategien entwickeln zu können, die zukünftig Transfusionen von Blutprodukten reduzieren könnten, aber andererseits auch die Effekte von chirurgischen Eingriffen und anästhesiologischen Strategien auf die Thrombozytenfunktion untersucht. Der Bereich Neurowissenschaften gliedert sich in vier thematische Bereiche: die grundlagenwissenschaftliche Erforschung der Mechanismen analgetisch und anästhetisch wirksamer Pharmaka, die experimentelle Schmerzforschung in humanen Schmerzmodellen, das klinische Neuromonitoring sowie die Erforschung der Schmerzchronifizierung.

So ergeben die unterschiedlichen Forschungsaktivitäten der Klinik ein Profil, dass sich um die Verbesserung der Sicherheit unserer kränker und älter werdenden Patienten bemüht.

Forschungsprojekte

Identifikation von therapeutischen Zielstrukturen für die rasche perioperative Plaquestabilisierung

Perioperative kardiovaskuläre Ereignisse, namentlich Myokardinfarkte und Schlaganfälle, sind häufig und mit einer hohen Letalität behaftet. So erleiden bis zu 20% der Patienten, die sich einer gefäßchirurgischen Operation unterziehen müssen einen Herzinfarkt, eine Unterversorgung des Herzmuskels mit Blut und Sauerstoff oder versterben. Durch eine sehr hohe Qualität der Krankenversorgung an der MHH liegen wir mit unter 1% Mortalität unserer Gefäßchirurgischen Patienten zwar deutlich unter diesen international publizierten Zahlen, erleben leider dennoch regelmäßig, dass unsere Risikopatienten kardiovaskuläre Komplikationen erleiden. Die therapeutischen und präventiven Strategien beschränken sich derzeit auf die Gabe von Statinen (Stat) und Betarezeptorenblockern (BRB), die kardiovaskuläre Komplikationen in der perioperativen Phase reduzieren können. Das Ausmass des Schutzes und vor allem die Mechanismen der kardioprotektiven Wirkung beider Strategien in der perioperativen Phase sind jedoch nicht bekannt. In der Hoffnung aus der Aufklärung der Wirkmechanismus noch effektivere Strategien ableiten zu können, haben wir das vorliegende Projekt in Angriff genommen. Wir haben daher in Patientenproben, die wir seit dem Jahre 2000 in mehreren Zentren sammeln mit molekularbiologischen Verfahren durch den Vergleich der exprimierten Genprodukte in Paques von unterschiedlich behandelten Patienten und von Patienten mit und ohne Komplikationen untersucht, ob BRB und Stat transkriptionelle und translationale Effekte in Thrombendarteriektomie (TEA)-Proben der A. carotis haben, die uns Hinweise für neue und unter Umständen rascher und stärker wirksame Strategien liefern können.

Die differentiell regulierten Kandidaten werden in der Folge in in vitro Assays in der Zellkultur und in vivo Assays in der apoE-defizienten Maus auf Ihre Effekte auf die Stabilität von atherosklerotischen Plaques hin untersucht.

Ein differentiell regulierter Kandidat in den atherosklerotischen Läsionen, der hier exemplarisch dargestellt werden soll, war die Hämoxygenase-1 (HO-1), ein Enzym des Häm-Abbaus, das bei der Synthese von Biliverdin das gasförmige Kohlenmonoxid (CO) freisetzt. CO greift in verschiedenste inflammatorische und reparatorische Vorgänge ein, in dem es Proteine, die in diesen Prozessen aktiv sind carboxyliert. Die Signaltransduktion des CO ist aber bei weitem nicht aufgeklärt. Die HO-1 wird induziert durch oxidativen Stress und durch Hypoxie, spielt aber auch in der Sepsis und anderen bakteriell induzierten inflammatorischen Erkrankungen eine wichtige Rolle. Die HO-1 wird außerdem durch Sphingosin-1-Phosphat reguliert. CO wird als cytoprotektiv bewertet, hat aber in vielen krankheitsbedingten Prozessen auch durchaus negative Effekte. So reduziert die HO-1-Induktion die migratorische Kapazität von Makrophagen. Eine starke Expression der HO-1 ist in instabilen Läsionen beschrieben worden.

Wir haben auf RNA und Proteinebene in den Plaques eine starke Induktion der HO-1 in Patienten beobachtet, die mit Statinen behandelt waren, während BRB-behandelte Patienten eine Reduktion der HO-1-Expression auf RNA und Proteinebene zeigten.

Diese Beobachtung ist per se eine Überraschung. Während die Induktion durch Statine bereits beschrieben war, ist eine Regulation von atherosklerose-relevanten Genprodukten durch BRB bislang nicht beobachtet worden. Wir haben

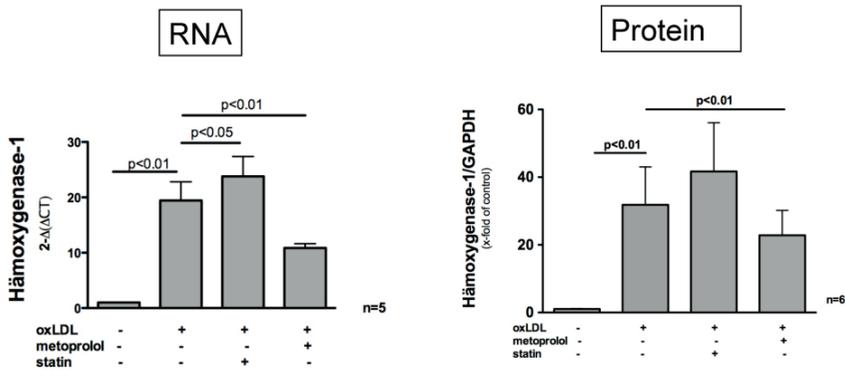


Abb.1: Aus zunächst 89 Carotis-Plaques wurde RNA gewonnen und Target-PCRs wurden für Genprodukte durchgeführt, die mit der Stabilität von Plaques assoziiert sind. Anschließend wurde in Western blots das HO-1-Protein quantifiziert. Beispielhaft ist hier die Expressionsregulation der Hämoxigenase-1 (HO-1) dargestellt. Die Ergebnisse wurden stratifiziert nach Patienten, die mit Statinen, Betarezeptorenblockern oder keiner der beiden Substanzen behandelt wurden. Die Behandlung mit einem Statin führte zu einer erhöhten Expression von HO-1, die Behandlung mit einem Betarezeptorenblocker zu einer noch stärkeren Expression auf RNA-Ebene aber zu einer Reduktion der Expression der HO-1 auf Proteinebene. Hier sind also transkriptionelle und translationale Effekte zu beobachten. Wir haben daher nach der HO-1-Expression in unterschiedlichen Zelltypen gefahndet.

deshalb in einem nächsten Schritt überprüft, in welchen Zellen des Plaques die HO-1 am prominentesten exprimiert ist. Wie erwartet fand sich die HO-1 primär in drei Zelltypen: Endothelzellen, Makrophagen und glatte Muskelzellen produzierten die HO-1 in Plaques.

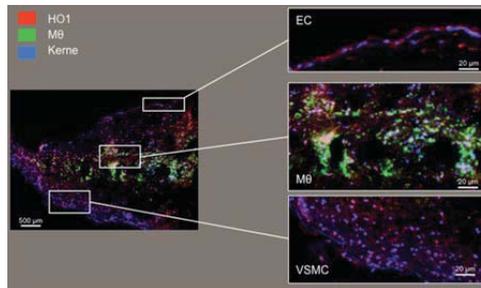


Abb.2: HO-1-Expression in Zellen des Plaques. Die HO-1 (rot) ist in Makrophagen (grün), Endothelzellen (Zellschicht zum Lumen hin) und in glatten Muskelzellen der Läsion (Kappe) und der Arterienwand exprimiert. Das PCR-Signal ist also mit Sicherheit ein Mischsignal. In Endothelzellen konnten wir beispielsweise beobachten, dass die Statine eine INduktion der HO-1 bewirkten, während BRB die HO-1-Expression supprimierten.

Da die HO-1-Expression in Plaques mit der Migration von Makrophagen und dadurch mit der Stabilität von Läsionen assoziiert ist, haben wir in einem in vivo Modell der chemisch induzierten Peritonitis untersucht, ob die HO-1 daran beteiligt ist, den durch atherogene Lipoproteinpartikel induzierten Arrest, das heißt die Bewegungsunfähigkeit von Makrophagen zu beeinflussen. Dazu wurden Makrophagen von Mäusen aus dem Peritoneum gewonnen, in Kultur mit oxLDL behandelt und dann in das Peritoneum von Empfänger-Mäusen zurück transferiert. Wurden die Mäuse mit oxLDL vorbehandelt, konnten die Zellen das nicht entzündete Peritoneum im Gegensatz zu unbehandelten Zellen nicht verlassen (Arrest) und sie fanden sich nach 24h weiterhin im Peritoneum. Wurden die Mäuse nicht mit oxLDL behandelt konnten sie im Blut (nach 4h) und in den regionalen Lymphknoten des Peritoneums (nach 24h) durchflußzytometrisch

identifiziert werden. Der Makrophagen-Arrest liess sich ebenfalls durch die Behandlung der Zellen mit dem HO-1-Substrat Häm, dem stärksten bekannten Induzierer der HO-1 erreichen. Wurden oxLDL arretierte Makrophagen jedoch mit dem Häm-Abbauprodukt Protoporphyrin behandelt, einem Hemmstoff der HO-1, wurde der oxLDL induzierte Arrest aufgehoben. Der gleiche Effekt ergab sich durch die Sphingosin-1-phosphat-Analoga FTY720 und AUY954, die ein Reduktion der HO-1-Expression vermitteln.

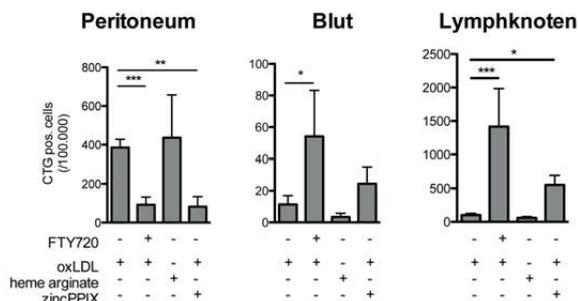


Abb.3: Makrophagen Emigration aus dem Peritoneum. Werden Makrophagen ins Peritoneum von Mäusen injiziert, verlassen sie das Peritoneum rasch. Durch eine Behandlung der Makrophagen mit oxLDL werden die Makrophagen im Peritoneum arretiert. Dieser Arrest ist ebenfalls durch die Induktion der HO-1 durch Häm zu erzielen. Der oxLDL-vermittelte Arrest kann durch Induktion der HO-1 mittels S1P-Agonisten oder Zink-Protoporphyrin aufgehoben werden.

Um sicher zu stellen, dass die Effekte der HO-1-Induktion mit der Modulation der CO-Produktion zusammenhängen haben wir Moleküle in vitro eingesetzt, die spontan und über einen definierten Zeitraum hinweg CO freisetzen, sogenannte CORMs (CO-releasing molecules). Diese CORMs waren in der Lage, ebenso wie eine Induktion der HO-1 durch Häm oder oxLDL die Migration von Makrophagen durch Endothelzellen von ihrer Unterseite her, wie beim Verlassen eines Plaques, zu verhindern.

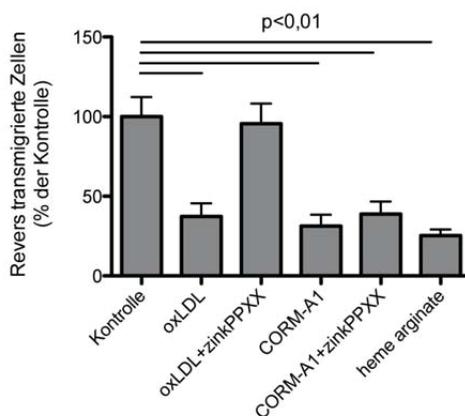


Abb.4: CO hemmt die Migration von Makrophagen. In einem Transmigrations-Assay, dass die Migration von Makrophagen aus atherosklerotischen Plaques nachstellt, wurde der Effekt von CO freisetzenden Molekülen (CORM) und Induzierern und Hemmern der HO-1-Aktivität auf den oxLDL-vermittelten Arrest von Makrophagen untersucht. CO arretiert Makrophagen ebenso wie oxLDL. Gleichsinnige Effekte lassen sich durch die Häm-vermittelte Induktion der HO-1 erzielen. Die Inhibition der HO-1 mit Zink-Protoporphyrin hebt wie im in vivo Transmigrations-Assay aus dem Peritoneum den oxLDL-vermittelten Arrest auf.

Da eine Intervention zur HO-1-Induktion in Atherosklerosemodellen in der Maus in vivo schwierig zu realisieren ist, haben wir den Sphingosinrezeptor-Agonisten FTY720 benutzt, der die HO-1-Expression deutlich reduziert, und apoE-defiziente Mäuse mit fortgeschrittener Atherosklerose damit behandelt. Wir beobachteten eine deutliche Reduktion der HO-1-Expression in den Aorten und in den Makrophagen, die in den Läsionen des Truncus brachiocephalicus zu finden waren. Die S1P-Agonisten AUY954 und FTY720 reduzierten außerdem die Anzahl von Makrophagen und stabilisierten so die Läsionen signifikant.

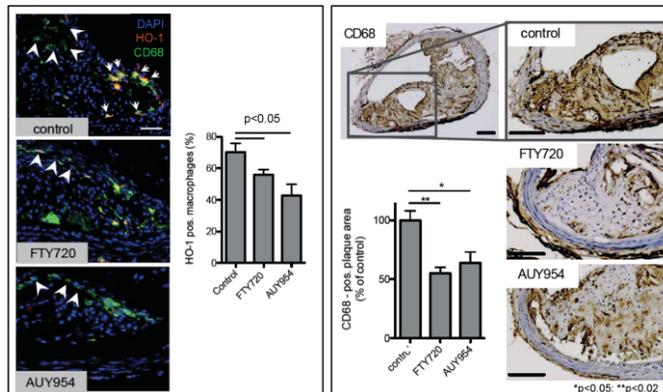


Abb. 5: Die Behandlung von Mäusen mit S1P-Agonisten (FTY720 und AUY954) reduziert die HO-1-exprimierenden Makrophagen in der Schulterregion von atherosklerotischen Mäusen (linkes Panel) Der Gehalt der Läsionen an Makrophagen wird durch diese Substanzen insgesamt reduziert, was zu einer Stabilisierung von Plaques innerhalb sehr kurzer Zeit führt.

Nach diesem Vorbild erlaubt nun die Untersuchung der inzwischen 400 Plaques aus unterschiedlichen Gefäßregionen, die in Münster und an der MHH gesammelt wurden und für die wir im Rahmen unserer klinischen Studien Daten zum klinischen Ergebnis und Plasmaproben gesammelt haben, die systematische Evaluation von therapeutischen Kandidaten-Zielstrukturen, die in Zukunft eventuell eine rasche Stabilisierung beziehungsweise die Vermeidung einer Destabilisierung in der perioperativen Phase zulassen.

- Projektleitung: Theilmeier, Gregor (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Torsello, Giovanni (Prof. Dr.), Gefäßchirurgie, UKM, Teebken, Omke (Prof. Dr.), HTTG-Chirurgie, MHH, Tiemann, Carsten (Dr. rer. nat.), LabCon OWL; Förderung: DFG, Wirtschaft, MHH

Weitere Forschungsprojekte

A novel class of positive allosteric modulators of strychnine-sensitive glycine receptors

- Projektleitung: Ahrens, Jörg (PD Dr. med.); Kooperationspartner: University of Liverpool, University of Dundee; Förderung: North Eastern Scottish Technologies

Influence of novel local anaesthetics on voltage-gated neuronal sodium channels

- Projektleitung: Ahrens, Jörg (PD Dr. med.); Kooperationspartner: University of Liverpool; Förderung: Reckitt-Benkizer

Eine neue isotone balancierte Infusionslösung mit 1% Glucose: Beeinflussung von Stoffwechsel und Säure- Basen- Elektrolyt- Haushalt bei Kindern

- Projektleitung: Sümpelmann, Robert (Prof. Dr. med.), Dennhardt, Nils (Dr. med.), Osthaus, Alexander (PD Dr. med.), Witt, Lars (Dr. med.); Kooperationspartner: Mader, Halle, Eich, Göttingen; Förderung: Wirtschaft

Eine neue isotone balancierte Infusionslösung mit 1% Glucose: Beeinflussung von Stoffwechsel und Säure- Basen- Elektrolyt- Haushalt bei Neugeborenen

■ Projektleitung: Sümpelmann, Robert (Prof. Dr. med.), Dennhardt, Nils (Dr. med.), Osthaus, Alexander (PD Dr. med.), Witt, Lars (Dr. med.); Kooperationspartner: Mader, Halle, Eich, Hannover, Bult; Förderung: Wirtschaft

Beeinflussung des Gerinnungssystems durch isovolämische Hämodilution mit Kristalloiden, Hydroxyäthylstärke und Gelatine

■ Projektleitung: Sümpelmann, Robert (Prof. Dr. med.), Osthaus, Alexander (PD Dr. med.), Witt, Lars (Dr. med.); Kooperationspartner: Rahe-Meyer, Niels (PD Dr. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Waschen von Erythrozytenkonzentraten mit einer bikarbonatgepufferten Elektrolytlösung

■ Projektleitung: Osthaus, Alexander (PD Dr. med.), Huber, Dirk (Dr. med.), Witt, Lars (Dr. med.); Kooperationspartner: Müller, Springe; Förderung: Wirtschaft

Prospektive Beobachtungsstudie zur Anwendung von Beriplex P/N bei chirurgischen Patienten mit Leberinsuffizienz

■ Projektleitung: Johanning, Kai (Dr. med.); Kooperationspartner: CSL Behring; Förderung: Wirtschaft

Analysis of xenogenic activation of the human coagulation system in xeno-perfused porcine kidneys

■ Projektleitung: Winkler, Michael (Prof. Dr. med.), Friedrich, Lars (Dr. med.); Kooperationspartner: Transregio Forschergruppe 535 „Xenotransplantation“; Förderung: DFG

Epilepsietypische EEG-Aktivität bei Inhalationsanästhesie

■ Projektleitung: Schultz, Barbara (PD Dr. med.), Schultz, Arthur (PD Dr. Dr. med.); Förderung: Rudolf-Frey-Gesellschaft

Nicht-interventionelle Studie zur Diagnostik von Gerinnungsstörungen bei Polytrauma- Patienten.

■ Projektleitung: Rahe-Meyer, Niels (Dr. Dr. med.); Kooperationspartner: CSL-Behring; Förderung: Wirtschaft

(ACCESS) A Controlled Comparison of Eritoran tetrasodium and Placebo in Patients with Severe Sepsis

■ Projektleitung: Logemann, Frank (Dr. med.), Hermann, Henning (Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

PROWESS-SHOCK: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase 3 study of Drotrecogin Alfa (activated) administered as a continuous 96-hour infusion to adult patients with septic shock

■ Projektleitung: Logemann, Frank (Dr. med.), Hafer, Carsten (Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Evaluation of Analgesic and Antihyperalgesic Properties of Tapentadol IR in a Standardized Human Pain Model (Continuous Cutaneous Electrical Stimulation [CCES])

■ Projektleitung: Filitz, Jörg (Dr. med.), Koppert, Wolfgang (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Bedeutung der anti-inflammatorischen Effekte der Lektin-Domäne des Thrombomodulins (TMLeD) für das maladaptive myokardiale Remodeling

■ Projektleitung: Theilmeier, Gregor (Prof. Dr. med.), Herzog, Christine (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Modulation der post-hypoxischen Inflammation mit aktiviertem Protein C - Therapie des post-CPR Syndroms mit rekombinantem Protein vs. Genterapie

■ Projektleitung: Theilmeier, Gregor (Prof. Dr. med.); Förderung: Else-Kröner-Fresenius Stiftung

Feldstudie zur Evaluation neuer biochemischer und neuer Infektions-Marker für die Vorhersage klinisch relevanter Infektionen bei Intensivtherapie-Patienten

■ Projektleitung: Theilmeier, Gregor (Prof. Dr. med.), Dr. K. Suchodolski; Kooperationspartner: Suerbaum, Sebastian, (Prof. Dr.), Mikrobiologie MHH, Litchinghagen, Ralf (Prof. Dr.), Klinische Chemie, MHH; Tiemann, Carsten (Dr. med.), Labcon OWL GmbH; Förderung: Wirtschaft (Abbott)

CSL-111 (reconstituted high-density lipoprotein, rHDL) for perioperative plaque stabilization

■ Projektleitung: Theilmeier, Gregor (Prof. Dr. med.), Larmann, Jan, (Dr.med., PhD); Förderung: Wirtschaft (CSL-Behring)

The role of tetrodotoxin-resistant Na⁺ channels for the excitability of nociceptors under noxious stress

■ Projektleitung: Leffler, Andreas (Prof. Dr. med.)

Modulation spannungsabhängiger Natriumkanäle durch Lipopolysaccharid (LPS) als möglicher Pathomechanismus der Critical-Illness Myopathy (CIM) und Critical Illness Polyneuropathy (CIP)

■ Projektleitung: Ahrens, Jörg, (PD. Dr. med.); Leffler, Andreas (Prof. Dr. med); Foadi, Nilufar (Dr. med.)

TRP-Kanäle als Detektoren für Ischämie und oxidativen Stress in sensorischen Neuronen

■ Projektleitung: Leffler, Andreas (Prof. Dr. med); , de la Roche, Jeanne (Dr. rer. hum. biol.)

TRP-Kanäle als mögliche Zielproteine für Metabolite nicht-opioider Analgetika

■ Projektleitung: Leffler, Andreas (Prof. Dr. med); de la Roche, Jeanne (Dr. rer. hum. biol.), Stoetzer, Carsten (Dr. med.)

Originalpublikationen

Bandschapp O, Filitz J, Ihmsen H, Berset A, Urwyler A, Koppert W, Ruppen W. Analgesic and antihyperalgesic properties of propofol in a human pain model. *Anesthesiology* 2010;113(2):421-428

Büttner N, Schultz B, Grouven U, Schultz A. EEG-adaptierte „target-controlled infusion“: Propofolzielkonzentration bei unterschiedlichen Remifentanildosierungen. *Anaesthesist* 2010;59(2):126-134

Eyding D, Lelgemann M, Grouven U, Härter M, Kromp M, Kaiser T, Kerekes MF, Gerken M, Wieseler B. Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ* 2010;341:c4737

Foadi N, Leuwer M, Demir R, Dengler R, Buchholz V, de la Roche J, Karst M, Haeseler G, Ahrens J. Lack of positive allosteric modulation of mutated alpha(1)S267I glycine receptors by cannabinoids. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2010;381(5):477-482

Hanke AA, Dellweg C, Kienbaum P, Weber CF, Görlinger K, Rahe-Meyer N. Effects of desmopressin on platelet function under conditions of hypothermia and acidosis: an in vitro study using multiple electrode aggregometry*. *Anaesthesia* 2010;65(7):688-691

Hanke AA, Elsner O, Görlinger K. Spinal anaesthesia and caesarean section in a patient with hypofibrinogenaemia and factor XIII deficiency. *Anaesthesia* 2010;65(6):641-645

Hanke AA, Roberg K, Monaca E, Sellmann T, Weber CF, Rahe-Meyer N, Görlinger K. Impact of platelet count on results obtained from multiple electrode platelet aggregometry (Multiplate). *Eur J Med Res* 2010;15(5):214-219

Hanke AA, Staib A, Görlinger K, Perrey M, Dirkmann D, Kienbaum P. Whole blood coagulation and platelet activation in the athlete: a comparison of marathon, triathlon and long distance cycling. *Eur J Med Res* 2010;15(2):59-65

Herzog C, Schmitz M, Levkau B, Herrgott I, Mersmann J, Larmann J, Johanning K, Winterhalter M, Chun J, Ulrich F, Echtermeyer F, Hildebrand R, Theilmeier G. Intravenous spingosylphosphorylcholine protects ischemic and postischemic myocardial tissue in a mouse model of myocardial ischemia/reperfusion. *Mediators Inflamm* 2010;Article ID 425191-7 pages

Hilfiker-Kleiner D, Shukla P, Klein G, Schaefer A, Stapel B, Hoch M, Müller W, Scherr M, Theilmeier G, Ernst M, Hilfiker A, Drexler H. Continuous glycoprotein-130-mediated signal transducer and activator of transcription-3 activation promotes inflammation, left ventricular rupture, and adverse outcome in subacute myocardial infarction. *Circulation* 2010;122(2):145-155

Jakobi J, Bernateck M, Tran AT, Holm L, Volkmann L, Buers D, Karst M, Stuhmann M. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms are not associated with multisomatoform disorder in a group of German multisomatoform disorder patients and healthy controls. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010;14(3):293-297

Kapitza KP, Passie T, Bernateck M, Karst M. First non-contingent respiratory biofeedback placebo versus contingent biofeedback in patients with chronic low back pain: a randomized, controlled, double-blind trial. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2010;35(3):207-217

Karst M. Physical Diagnosis of Pain: An Atlas of Signs and Symptoms.. *JAMA* 2010;304(15):1725-1726

- Karst M, Halpern JH, Bernateck M, Passie T. The non-hallucinogen 2-bromo-lysergic acid diethylamide as preventative treatment for cluster headache: an open, non-randomized case series. *Cephalalgia* 2010;30(9):1140-1144
- Karst M, Schneidewind D, Scheinichen D, Juettner B, Bernateck M, Molsberger A, Parlesak A, Passie T, Hoy L, Fink M. Acupuncture induces a pro-inflammatory immune response intensified by a conditioning-expectation effect. *Forsch Komplementmed* 2010;17(1):21-27
- Karst M, Wippermann S, Ahrens J. Role of cannabinoids in the treatment of pain and (painful) spasticity. *Drugs* 2010;70(18):2409-2438
- Kirchhoff T, Ruof J, Mittendorf T, Rihl M, Bernateck M, Mau W, Zeidler H, Schmidt RE, Merkesdal S. Cost of illness in rheumatoid arthritis in Germany in 1997-98 and 2002: cost drivers and cost savings. *Rheumatology (Oxford)* 2010;DOI: 10.1093/rheumatology/keq398
- Koppert W. Chronische Schmerzen nach Operationen. Topthema Trozt dürftiger Studienlage. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2010;45(7-8):478-479
- Koppert W. Opiode: Neben Licht auch Schatten? *Anaesthesist* 2010;59(11):981-982
- Larmann J, Frenzel T, Hahnenkamp A, Herzog C, Lorenz A, Steinbicker AU, Calmer S, Harendza T, Schmitz M, Echtermeyer F, Hildebrand R, Bremer C, Theilmeier G. In vivo fluorescence-mediated tomography for quantification of urokinase receptor-dependent leukocyte trafficking in inflammation. *Anesthesiology* 2010;113(3):610-618
- Lee YJ, Park JA, Yang SH, Kim KY, Kim BK, Lee EY, Lee EB, Seo JW, Echtermeyer F, Pap T, Song YW. Evaluation of osteoarthritis induced by treadmill-running exercise using the modified Mankin and the new OARSI assessment system. *Rheumatol Int* 2010;DOI: 10.1007/s00296-010-1520-4
- Martin J, Heymann A, Bäsell K, Baron R, Biniek R, Bürkle H, Dall P, Dictus C, Eggers V, Eichler I, Engelmann L, Garten L, Hartl W, Haase U, Huth R, Kessler P, Kleinschmidt S, Koppert W, Kretz FJ, Laubenthal H, Marggraf G, Meiser A, Neugebauer E, Neuhaus U, Putensen C, Quintel M, Reske A, Roth B, Scholz J, Schröder S, Schreiter D, Schüttler J, Schwarzmann G, Stingle R, Tonner P, Tränkle P, Treede RD, Trupkovic T, Tryba M, Wappler F, Waydhas C, Spies C. Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care-short version. *Ger Med Sci* 2010;8:Doc02
- Mersmann J, Koch A, Tran N, Zimmermann R, Granja TF, Larmann J, Herzog C, Theilmeier G, Bornstein SR, Kirschning CJ, Zacharowski K. Toll-like receptor 2 signaling triggers fatal arrhythmias upon myocardial ischemia-reperfusion. *Crit Care Med* 2010;38(10):1927-1932
- Mohammad-Khani S, Otremba B, Klein R, Capelle HH, Logemann F, Bange FC, Schmidt RE, Stoll M. A Fatal Case of AIDS-defining Meningoencephalitis by *C. neoformans*, Sensitive to Antifungal Therapy. *Eur J Med Res* 2010;15(11):504-506
- Rahe-Meyer N, Sørensen B. Fibrinogen concentrate for management of bleeding. *J Thromb Haemost* 2011;9(1):1-5
- Sander BH, Dieck T, Homrighausen F, Tschan CA, Steffens J, Raymondos K. Electromagnetic ventilation: first evaluation of a new method for artificial ventilation in humans. *Muscle Nerve* 2010;42(3):305-310
- Schöchl H, Nienaber U, Hofer G, Voelckel W, Jambor C, Scharbert G, Kozek-Langenecker S, Solomon C. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care* 2010;14(2):R55
- Schöchl H, Posch A, Hanke A, Voelckel W, Solomon C. High-dose fibrinogen concentrate for haemostatic therapy of a major trauma patient with recent clopidogrel and aspirin intake. *Scand J Clin Lab Invest* 2010;70(6):453-457
- Schöchl H, Solomon C, Schulz A, Voelckel W, Hanke A, Van Griensven M, Redl H, Bahrani S. Thromboelastometry (TEM(R)) Findings in Disseminated Intravascular Coagulation in a Pig Model of Endotoxemia. *Mol Med* 2010;DOI: 10.2119/molmed.2010.00159
- Schueler YB, Koesters M, Wieseler B, Grouven U, Kromp M, Kerekes MF, Kreis J, Kaiser T, Becker T, Weinmann S. A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, including unpublished data. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123(4):247-265
- Solomon C, Hartmann J, Osthaus A, Schöchl H, Raymondos K, Koppert W, Rahe-Meyer N. Platelet concentrates transfusion in cardiac surgery in relation to preoperative point-of-care assessment of platelet adhesion and aggregation. *Platelets* 2010;21(3):221-228
- Solomon C, Pichlmaier U, Schöchl H, Hagl C, Raymondos K, Scheinichen D, Koppert W, Rahe-Meyer N. Recovery of fibrinogen after administration of fibrinogen concentrate to patients with severe bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. *Br J Anaesth* 2010;104(5):555-562
- Stiesch M, Karst M, Fink M. Physikalische Therapie und Schmerzmedikation bei der kranioamandibulären Dysfunktion.. *Zahnmedizin up2date* 2010;4(1):19-28
- Stuttman R, Schultz A, Kneif T, Krauss T, Schultz B. Assessing the depth of hypnosis of xenon anaesthesia with the EEG / Bestimmung der Hypnosetiefe bei Xenon-Narkosen mit dem EEG. *Biomed Tech (Berl)* 2010;55(2):77-82
- Stuttman R, Schultz A, Kneif T, Schultz B. EEG-Stadien im Steady State von Xenon-Narkosen. *Klin Neurophysiol* 2010;41(3):198-202
- Sümpelmann R, Mader T, Eich C, Witt L, Osthaus WA. A novel isotonic-balanced electrolyte solution with 1% glucose for intraoperative fluid therapy in children: results of a prospective multicentre observational post-authorization safety study (PASS). *Paediatr Anaesth* 2010;20(11):977-981
- Sümpelmann R, Strauß JM, Osthaus A. Perioperative Flüssigkeits- und Volumentherapie bei Kindern. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 2010;51(5):274-284

Sümpelmann R, Witt L, Brütt M, Osterkorn D, Koppert W, Osthaus WA. Changes in acid-base, electrolyte and hemoglobin concentrations during infusion of hydroxyethyl starch 130/0.42/6: 1 in normal saline or in balanced electrolyte solution in children. *Paediatr Anaesth* 2010;20(1):100-104

Weber CF, Görlinger K, Byhahn C, Moritz A, Hanke AA, Zacharowski K, Meininger D. Tranexamic acid partially improves platelet function in patients treated with dual antiplatelet therapy. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28(1):57-62

Weber CF, Sanders JO, Friedrich K, Gerlach R, Platz J, Miesbach W, Hanke AA, Hofstetter C. Stellenwert der Thrombelastometrie für das Monitoring von Faktor XIII. Prospektive Observationsstudie bei neurochirurgischen Patienten. *Hamostaseologie* 2010;31(2):DOI: 10.5482/ha-1132

Wehrfritz AP, Ihmsen H, Schmidt S, Müller C, Filitz J, Schüttler J, Koppert W. Interaction of physostigmine and alfentanil in a human pain model. *Br J Anaesth* 2010;104(3):359-368

Willig M, Schultz B, Kneif T, Schultz A. Einfluss des EEG-Monitorings auf das Dosierverhalten bei intravenöser Anästhesie - eine multizentrische Analyse. *Klin Neurophysiol* 2010;41(01):28-32

Winterhalter M, Malinski P, Danzeisen O, Sixt S, Monaca E, Jüttner T, Peiper M, Kienbaum P, Köster A, Rahe-Meyer N. Prospective observational study for perioperative volume replacement with 6% HES 130/0,42, 4% gelatin and 6% HES 200/0,5 in cardiac surgery. *Eur J Med Res* 2010;15(9):383-389

Winterhalter M, Munte S, Gerhard M, Danzeisen O, Jüttner T, Monaca E, Hoy L, Rahe-Meyer N, Kienbaum P. Prospective study comparing skin impedance with EEG parameters during the induction of anaesthesia with fentanyl and etomidate. *Eur J Med Res* 2010;15(2):47-53

Witt L, Osthaus WA, Bünte C, Teich N, Hermann EJ, Kaske M, Koppert W, Sümpelmann R. A novel isotonic-balanced electrolyte solution with 1% glucose for perioperative fluid management in children- an animal experimental preauthorization study. *Paediatr Anaesth* 2010;20(8):734-740

Witt L, Osthaus WA, Lücke T, Jüttner B, Teich N, Jänisch S, Debertin AS, Sümpelmann R. Safety of glucose-containing solutions during accidental hyperinfusion in piglets. *Br J Anaesth* 2010;105(5):635-639

Übersichtsarbeiten

Osthaus WA, Sümpelmann R. Volumentherapie im Kindesalter. *Notf med up2date* 2010;5(02):117-131

Buchbeiträge, Monografien

Osthaus WA, Zuzan O. Pharmakotherapie: Wirkstoffprofile. In: Leuwer M, Marx J, Trappe HJ, Zuzan O. [Hrsg.]: Checkliste Intensivmedizin. 3., überarb., Aufl. Stuttgart: Thieme, 2010. S.626-713

Abstracts

2010 wurden 87 Abstracts publiziert.

Promotionen

Samir Khalifa: Untersuchung des Einflusses von Elektrostimulationsakupunktur auf Wehenschmerz und Geburtsverlauf: Eine randomisierte, kontrollierte Studie.

Steffen Friedrich: Randomisierte, placebokontrollierte Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit von Akupunktur in der Behandlung von Alkoholentzugssymptomen während einer stationären Alkoholentzugsbehandlung.

Jana Jacobi: Catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms are not associated with multisomatoform disorder in a group of German multisomatoform disorder patients and healthy controls.

Kathrin Heyner: Analgetische und antihyperalgetische Effekte von Tapentadol in einem standardisierten humanen Schmerzmodell.

Dominik Kaczmarek: Lidocain schützt murines Myokard vor Schädigung durch Ischämie und Reperfusion durch seine antiapoptotischen Effekte.

Jan Larmann: Targeting Macrophage Recruitment and Egression for Peri-Operative Stabilization of Atherosclerotic Lesions - PhD, HBRS, Molecular Medicine.

Wissenschaftspreise

Michael Bernateck (PD Dr. med.): Der Einfluss von Temperaturen und Dauer wiederholter Tauchbäder auf die Anpassung der Schmerzschwelle gesunder Personen. Boxberger-Förderpreis, Bad Kissingen.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Ahrens, Jörg (PD Dr. med.): Editor: Pharmacology Gutachtertätigkeit: *European Journal of Anaesthesiology, Toxicology, Anesthesia & Analgesia, European Journal of Pharmacology, British Journal of Anaesthesia und International Journal of Molecular Sciences.*

Sümpelmann, Robert (Prof. Dr. med.): Gutachtertätigkeit: Der Anaesthetist, Paediatric Anaesthesia, *European Journal Pediatric Surgery, Acta Anaesthesiologica Scandinavica.*

Schultz, Barbara (PD Dr. med.): Gutachtertätigkeit (peer review): *Medical Devices: Evidence and Research; Gutachtertätigkeit (peer review): Biomedical Signal Processing and Control.*

Karst, Matthias (Prof. Dr. med.): Gutachter für verschiedene Fachzeitschriften, Wissenschaftlicher Beirat für Deutsche Zeitschrift für Akupunktur.

Bernateck, Michael (PD Dr. med.): Peer Review-Gutachter für Fachzeitschriften.

Filitz, Jörg (Dr. med.): Peer Review-Gutachter für Fachzeitschriften.

Theilmeier, Gregor (Prof. Dr. med.): Gutachtertätigkeit: *Anesthesia & Analgesia, Anesthesiology, European Journal of Anesthesiology, Critical Care Medicine, Cardiovascular Research, Thrombosis & Haemostasis, Journal of Biological Optics, DGAI, IARS, ASA;* 1. Sprecher des wissenschaftlichen Arbeitskreises Wissenschaftlicher Nachwuchs der DGAI, Mitglied des Programm-Komitees des DAC; Subkomitee Grundlagenforschung; Mitglied des Programmkomitees

tees des NAT.

Koppert, Wolfgang (Prof. Dr. med.): President-elect der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS), 2. Landesvorsitzender der DGAI Niedersachsen, Schriftführer des AK Schmerz der DGAI; Gutachtertätigkeit: Pain, Europ J. Pain, Anesthesiology, Europ J. Anesthesiology; Mitglied Programmkomitee DAC Subkomitee Schmerz, Mitherausgeber: AINS, Gutachter: DGAI.

Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin

■ Leiter: Prof. Dr. Hans Anton Adams

Tel.: 0511 / 532-3495 • E-Mail: adams.ha@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/inkm.html

Forschungsprofil

Versorgungsforschung im Bereich der präklinischen und klinischen Notfallmedizin, einschließlich Großschadensereignissen und Katastrophen.

Patientennahe intensivmedizinische Forschung, insbesondere bei Schwerbrandverletzten.

Weitere Forschungsprojekte

Schockassoziierte Störungen der Hämostase - Eine Empfehlung der Sektion Schock der DIVI.

■ Projektleitung: Adams, H. A., (Prof. Dr. med.), (für die Sektion Schock der DIVI); Förderung: Drittmittelgeber: DIVI

ComPaS® - Computergestütztes Patientenverteilungs-System für den Großschadens- und Katastrophenfall.

■ Projektleitung: Adams, H. A., (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Meyne, S., Flemming, A., (Dr. med.)

Behandlungsergebnisse bei Schwerbrandverletzten.

■ Projektleitung: Adams, H. A., (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Radtke, C., Seifert, S., Tuchscherer, C., Vogt, P. M., Rennekampff, O.

Originalpublikationen

Werdan K, Ruß M, Buerke M, Engelmann L, Ferrari M, Friedrich I, Geppert A, Graf J, Hindricks G, Janssens U, Pieske B, Prondzinsky R, Reith S, Trappe HJ, Zeymer U, Zehender M, Zerkowski HR, Adams HA, Briegel J, Delle-Karth G, Schöndube FA, Schwaab B, Bode C, Christoph A, Erbel R, Fuhrmann JT, Figulla HR, Görges G, Schmitt D, Schuler G, Silber RE, Tebber U, Zwißler B. S-3-Leitlinie Infarktbedingter kardiogener Schock - Diagnose, Monitoring und Therapie. AWMF online 2010;Nr. 019/013

Übersichtsarbeiten

Adams HA. Die Behandlung von Schwerbrandverletzten unter Einsatzbedingungen. Wehrmedizinische Monatsschrift 2010;(54)169-170

Adams HA, Flemming A, Hildebrand F, Gänsslen A. Infusionstherapie im Rettungsdienst. Intensivmedizin und Notfallmedizin 2010;47(5):370-380

Adams HA, Hildebrand F, Krettek C. Die Erstversorgung des polytraumatisierten Patienten - Teil I: Grundlagen und präklinische Versorgung. DIVI 2010;1(2):62-72

Adams HA, Hildebrand F, Krettek C. Die Erstversorgung des

polytraumatisierten Patienten - Teil II: Klinische Grundversorgung. DIVI 2010;1(3):96-107

Adams HA, Vogt PM. Die Notfall- und intensivmedizinische Grundversorgung des Schwerbrandverletzten. Anaesthesiol Intensivmed 2010;51(2):90-112

Jablonka A, Ruschulte H, Adams HA. Vorbereitung auf den Ernstfall - Notfall- und Katastrophenmedizin im Medizinstudium Erfahrungen aus der Loveparade Duisburg 2010. Anaesthesiol Intensivmed 2010;51(10):638-642

Buchbeiträge, Monografien

Adams HA. Der Notfallplan des Krankenhauses. In: Deutsche Akademie für Anästhesiologische Fortbildung. [Hrsg.]: Aktuelles Wissen für Anästhesisten. Ebelsbach: Aktiv Druck und Verl., 2010. S.225-253 (Refresher Course; 36)

Adams HA, Vogt PM. Brandverletzung, Verbrennkrankheit. In: Leuwer M, Marx G, Trappe HJ, Zuzan O. [Hrsg.]: Checkliste Intensivmedizin : 163 Tabellen. 3., überarb Aufl Stuttgart u.a.: Thieme, 2010. S.528-538 (Checklisten der aktuellen Medizin)

Herausgeberschaften

Adams HA. [Hrsg.]: Hypovolämischer Schock: eine Empfehlung der IAG Schock der DIV; unter Berücksichtigung von spezifischen Arzneimittelwirkungen und -interaktionen in der Akuttherapie; mit 8 Tabellen. Köln: Dt. Ärzte-Verl., 2010. XIII, 114 S.: Ill., graphische Darstellung (Interdisziplinäre Behandlungspfade)

Abstracts

2010 wurden 26 Abstracts publiziert.

Klinik für Rehabilitationsmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Christoph Gutenbrunner

Tel.: 0511 /532-4101 • E-Mail: gutenbrunner.christoph@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/rehabilitation.html

Forschungsprofil

Das Forschungsprofil der Klinik für Rehabilitationsmedizin mit dem Institut für Balneologie und Medizinische Klimatologie umfasst klinische und experimentelle Untersuchungen zur Wirksamkeit physikalisch-medizinischer und balneologisch-klimatologischer Therapien sowie therapieübergreifender medizinischer Rehabilitationsmaßnahmen.

Mit der von der Deutschen Rentenversicherung Braunschweig-Hannover geförderten und in der Abteilung angesiedelten „Koordinierungsstelle Angewandte Rehabilitationsforschung (KoReFo)“ hat sich in den letzten Jahren ein rehabilitationswissenschaftlich ausgerichtetes Studienzentrum etabliert, mit dem großenteils in Zusammenarbeit mit externen Rehabilitationseinrichtungen zahlreiche drittmittelgeförderte Projekte zum Bedarf und der Wirksamkeit einzelner Rehabilitationsformen realisiert und begleitet werden. Von der Koordinierungsstelle werden regelmäßige Veranstaltungsreihen zur Intensivierung der wissenschaftlichen Zusammenarbeit und Information durchgeführt. Die 2004 gegründete Koordinierungsstelle konnte 2010 die wissenschaftliche Evaluation eines bundesweiten Modellprojektes der Deutschen Rentenversicherung Bund zur verstärkten beruflichen Ausrichtung der medizinischen Rehabilitation einwerben. Innerhalb der MHH führt die KoReFo die Begleitevaluation des Modellprojektes JobRehaMHH durch, eine arbeitsplatzorientierte Rehabilitationsmaßnahme für Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der MHH.

Im Bereich der Akutversorgung steht eine Langzeitbeobachtungsstudie zur der mobilen Früh-Rehabilitation im Akutkrankenhaus vor dem Abschluss, in der die Möglichkeiten, aber auch die Probleme einer Implementierung dieses neuen Versorgungsangebotes unter den Gegebenheiten des gegenwärtigen Entgeltsystems systematisch analysiert werden. Im Bereich der grundlagenorientierten Forschung untersucht eine neue klinische Studie bei Fibromyalgiepatienten den Einfluss unterschiedlicher Therapieformen auf verschiedene Biomarker der Schmerzentstehung und Verarbeitung, wie die endogenen Cannabinoide, Serotonin und Interleukine.

Forschungsprojekte

Langzeitwirkungen der funktionellen Elektrostimulation bei zentraler Fußheberparese

Fußheberparesen sind ein häufiges, die Gehfähigkeit stark beeinträchtigendes Symptom zentraler Lähmungen, wie sie z.B. bei Schlaganfall, Multipler Sklerose oder inkompletter Querschnittslähmung auftreten. Die konventionelle Behandlung nutzt passiv stabilisierende Schienen, Bandagen (sog. Orthesen) oder orthopädische Schuhe, um das Absinken oder Strecken des Fußes beim Abheben des Beins in der Schwungphase mit der hieraus resultierenden Behinderung und Sturzgefahr zu verhindern. Sehr viel physiologischer ist eine am Gangzyklus orientierte Elektrostimulation, bei der in der Schwungphase die Fußheber oder der Peroneusnerv stimuliert werden, so dass im Idealfall ein weitgehend normalisiertes Gangbild möglich wird. Ein weiterer positiver Effekt dieser funktionellen Elektrostimulation ist, dass nicht nur während der Stimulation eine verbesserte Gangfunktion als sog. orthotischer Effekt zu beobachten ist. Bei vielen Patienten lässt sich darüber hinaus auch noch Stunden bis Tage nach Ausschalten des Gerätes diese Funktionsverbesserung als sog. therapeutischer Effekt der Elektrostimulation nachweisen.

Trotz dieser Vorteile hat die schon Anfang der 1960er Jahre entwickelte funktionelle Elektrostimulation bei Fußheberparesen bisher nur eine sehr begrenzte Anwendung gefunden. Wesentliche Gründe für diese Zurückhaltung sind der

technische Aufwand und die daraus resultierenden erheblichen Bedienungsanforderungen an den Patienten oder seine Betreuer. Um eine Stimulation nur in der Schwungphase zu realisieren, bestehen nämlich konventionelle Systeme aus dem Stimulator, den Stimulationselektroden sowie einer separater Fußkontaktschaltung, die miteinander am Bein bei jedem Gebrauch verkabelt werden müssen.

Ein von Stein und Mitarb. in Kanada entwickeltes System (WalkAide2) weist gegenüber den konventionellen Stimulationssystemen verschiedene Verbesserungen auf, die seine Anwendbarkeit im Alltag fördern. Vorteil dieses Gerätes ist vor allem, dass sich in der am Unterschenkel über dem Stimulationsort fixierten Stimulatorbox Lagesensoren befinden, mit denen der Neigungswinkel des Unterschenkels kontinuierlich registriert wird. In einer Testphase kann der Auslenkbereich gespeichert werden, in dem der Peroneusnerv während der Schwungphase stimuliert werden soll, so dass eine Fußkontaktschaltung überflüssig wird. Da sich die Oberflächenelektroden auf der Innenseite des Fixierbandes befinden, lässt sich das kompakte System mit relativ einfachen Handgriffen funktionsbereit am Unterschenkel fixieren.



Abb. 1 : Integrierter Peroneusstimulator (WalkAide2)

Ein erster Prototyp konnte in klinischen Studien erfolgreich getestet werden (Wieler und Mitarb., 1999). Im Rahmen einer offenen Multizenter-Studie, an der sich neben der Klinik für Rehabilitationsmedizin der MHH drei Kliniken und Institute in den USA und Kanada beteiligten, sollte an einem größeren Patientenkollektiv geklärt werden ob 1. die Verbesserung des Gehens auch nach mehreren Monaten der Anwendung bestehen bleibt und 2. die positiven Effekte davon abhängen, ob (wie nach einem Schlaganfall) die Symptome stabil bleiben oder eine Krankheitsprogression (wie bei der Multiplen Sklerose) besteht.

73 Patienten, die unter einer zentralen Fußheberparese aufgrund eines Schlaganfalles, einer MS oder anderen zentralnervösen Erkrankungen litten, erhielten nach Testung und Einweisung in den Gerätegebrauch den Stimulator für den täglichen Einsatz im Alltag. In der offen-kontrollierten Studie wurden in regelmäßigen Abständen die Gang-

geschwindigkeit mit und ohne Stimulation über eine Kurzstrecke (10 Meter) und bei 4 minütigem Gehen geprüft. In dem 4-Minuten-Gehtest wurde neben der in der Zeit erreichten Gehstrecke auch der Herzfrequenzanstieg unter Belastung kontinuierlich registriert. Aus diesem wurde als Maß für die körperliche Belastung während des Gehens der PCI (Physiological Cost Index) ermittelt. Eine weitere Zielgröße der Untersuchung war darüber hinaus die mit dem Gerät gemessene Schrittzahl, die im Alltagseinsatz von den Patienten mit dem Gerät absolviert wurde und als Korrelat der Akzeptanz des Stimulationsgerätes und der Normalisierung der Mobilität diente.

Nach 3 Monaten war die Ganggeschwindigkeit mit eingeschaltetem Stimulator bei Patienten der nicht progredienten Gruppe im Mittel um 17,8%, bei Patienten der progredienten Gruppe um 12,9% verbessert.

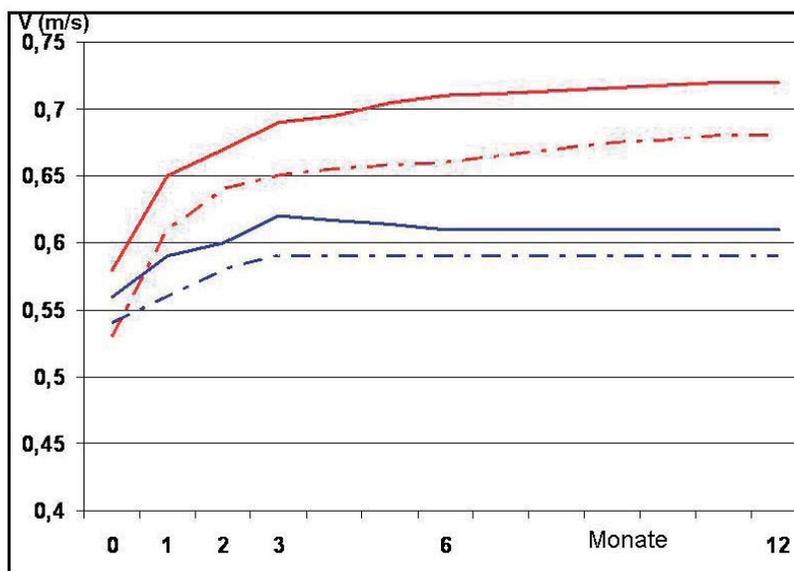


Abb. 2: Veränderung der Ganggeschwindigkeit (vertikale Achse) bei 12 monatigem Stimulorgebrauch. Rot: Patienten mit stabiler Grunderkrankung. Blau: Patienten mit progredienter Erkrankung. Gestrichelte Linie: ohne Stimulation, durchgezogene Linie: mit Peroneusstimulation.

Auch ohne eingeschalteten Stimulator zeigten beide Gruppen eine Beschleunigung des Gehens um 17,8 bzw. 9,1%. Der PCI zeigte dabei in beiden Gruppen eine signifikante Verringerung. In der Folgezeit vergrößerten sich diese positiven Effekte in der Gruppe mit stabilem Erkrankungsverlauf noch geringfügig, während bei den MS Patienten als Folge der zunehmenden Progredienz eine langsame Reduktion der Ganggeschwindigkeit zu erkennen war. Aber auch diese Patienten wiesen wie zu Beginn mit dem Stimulator eine Verbesserung des Gehens auf. Durchgehend berichteten alle Patienten über eine gesteigerte Motivation zum selbständigen Gehen, die sich auch in einer Steigerung der täglichen Gehstrecke um im Mittel 23% pro Tag niederschlug.

Nur 3 Patienten brachen die Therapie wegen fehlender Leistungsverbesserung, Problemen bei der Gerätebenutzung oder Hautirritationen unter der Stimulationselektrode vorzeitig ab. Bei einem Patienten konnte durch die Oberflächen-elektroden keine ausreichend differenzierte Stimulation der Fußheber und Peronealmuskulatur erreicht werden, so dass ein physiologisches und gefahrloses Gehen mit dem System nicht möglich war. In dem in Hannover untersuchten Kollektiv zeigten allerdings die Patienten, die schon über Jahre mit ihrer Fußheberorthese vertraut waren, vergleichbare

Ganggeschwindigkeiten wie mit dem Stimulator. Aber auch diese Patienten wiesen durch die gangzyklus-adaptierte Stimulation eine wesentlich größere Motivation zu vermehrtem Gehen und einen verbesserten Einsatz der Fußheber auch ohne Stimulation auf.

Als Erklärung für die positiven Effekte der funktionellen Stimulation sind verschiedene Mechanismen in Betracht zu ziehen. Auf neuronaler Ebene ist vor allem eine bessere Aktivierung zentraler Motoneurone anzunehmen. Hierfür sprechen Befunde der kanadischen Arbeitsgruppe, die mittels transkranieller Magnetstimulation bei den von ihnen behandelten Patienten eine Absenkung der Erregungsschwelle kortikaler Motoneurone in der Zeit des Stimulatoreinsatzes nachweisen konnten. Einen weiteren Anteil haben vermutlich auch Trainingseffekte, die aus dem vermehrten Gebrauch, also einem intensiverem Gehen im Alltag, resultieren.

Das getestete System ist mittlerweile auch in Deutschland als verordnungsfähiges Hilfsmittel zugelassen. Die Erfahrungen aus der Studie zeigen, dass ein Stimulatoreinsatz im Hinblick auf die Durchführbarkeit, den individuellen klinischen Nutzen, aber auch unter ökonomischen Gesichtspunkten stets eine differenzierte und kritische Testung voraussetzt. Dem wird in der MHH dadurch Rechnung getragen, dass die Klinik für Rehabilitationsmedizin in ihrer Ambulanz für Patienten mit zentralen Fußheberlähmungen eine umfassende Prüfung aller verfügbaren Hilfsmittel vor der Verordnung und danach eine anschließende therapeutische Anleitung anbietet.

■ Projektleitung: Küther, Gerald (PD Dr. med.), Hannover, Stein, Richard (Prof. Dr. med.), Edmonton; Kooperationspartner: Everaert, Dirk (Dr.), Chong, Su Ling, Universität Alberta, Thompson, Aiko (Dr.), New York State Department of Health, West Haverstraw Whittaker, Maura, GF Strong Rehabilitation Center Vancouver

Weitere Forschungsprojekte

MBOR-Management - Projekt zur formativen Evaluation der Medizinisch-beruflich orientierten Rehabilitation (MBOR)

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. P.H.), Bethge, Matthias (Dr. phil.), Neuderth, Silke (Dr. phil.), Vogel, Heiner (Dr. phil.), Universität Würzburg; Kooperationspartner: Brandes, Iris (Dr. PH), Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, MHH, Ehlebracht-König, Inge (Dr. med.), Rehazentrum Bad Eilsen, Bad Eilsen, Greitemann, Bernhard (Dr. med.), Klinik Münsterland, Bad Rothenfelde, Presl, Rudolf, Klinik Bavaria, Kreischa, Reuss-Borst, Monika (Prof. Dr. med.), Reha-Klinik am Kurpark, Bad Kissingen; Herbold, Desiree (Dr. med.), Paracelsus Klinik an der Gande, Bad Gandersheim, Keck, Michael (Dr. med.), Drei-Burgen-Klinik, Bad Münster am Stein, Holme, Martin (Dr. med), Reha-Zentrum Bad Pyrmont, Deutsche Rentenversicherung Baden-Württemberg, Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover, Deutsche Rentenversicherung Mitteldeutschland, Deutsche Rentenversicherung Rheinland-Pfalz; Deutsche Rentenversicherung Westfalen; Förderung: Deutsche Rentenversicherung Bund

Begleitevaluation der JobRehaMHH - arbeitsplatzorientierte Prävention und Rehabilitation für Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der MHH

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. P.H.); Kooperationspartner: Betriebärztlicher Dienst, Personalentwicklung, Personalrat; MHH; Förderung: MHH, Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover

Übersetzung, Adaption und Validierung des Health Education Impact Questionnaire (heiQ) - eines generischen Instruments zur Bewertung von Patientenschulungen und Selbstmanagementprogrammen

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. P.H.), Schuler, Michael (Dipl.-Psych.), Universität Würzburg; Kooperationspartner: Osborne, Richard H. (Prof. Ph.D.), Deakin University, Melbourne, Australien, Nolte, Sandra (Ph.D.), Dermatologisches Zentrum Buxtehude, Ehlebracht-König, Inge (Dr. med.), Rehazentrum Bad Eilsen, Tuschhoff, Thomas (Dipl.-Psych.), Klinik Taubertal Bad Mergentheim; Lueger, Stefan (Dipl.-Psych.), Deegenbergklinik, Bad Kissingen, Schulte, Thomas (Dr.

med.), Klinik Bad Oexen; von Bodman, Johannes (Dr. med.), Klinikum Bad Bramstedt, Fischer, Jürgen (Prof. Dr. med.), und Raschke, Friedhart (Dr. rer. physiol.), Klinik Norderney, Schultz, Konrad (Dr. med.), Klinik Bad Reichenhall; Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung

Psychometrische Validierung der deutschen Version des „Health Education Impact Questionnaire“ („heiQ“) und des „Fragebogens zum Hautschutzseminar bei berufsbedingten Hauterkrankungen“ („DGUV-Bogen“) zur Erfassung der Effekte von ambulanten Schulungen für beruflich hauterkrankte Versicherte der BGW

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. P.H.), Schuler, Michael (Dipl.-Psych.), Universität Würzburg; Kooperationspartner: Osborne, Richard H. (Prof. Ph.D.), Deakin University, Melbourne, Australien, Schulungs- und Beratungszentren der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege; Förderung: Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege

Einsatz des heiQ Fragebogens als Instrument zur Sicherung der Ergebnisqualität im Rahmen des Konzepts BETSI (Beschäftigungsfähigkeit teilhaberorientiert sichern)

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. P.H.), Schuler, Michael (Dipl.-Psych.), Universität Würzburg; Kooperationspartner: Osborne, Richard H. (Prof. Ph.D.), Deakin University, Melbourne, Australien; Greitemann, Bernhard (Prof. Dr. med.), Fröhlich, Stephanie (Dipl.-Psych.), Institut für Rehabilitationsforschung an der Klinik Münsterland; Förderung: Deutsche Rentenversicherung Bund

Veränderung von Selbstmanagementfähigkeiten, stadienspezifischer Motivation und Teilhabe durch ein ambulantes Rehabilitationsprogramm bei Brustkrebspatientinnen

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. P.H.); Kooperationspartner: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr. med.), Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, MHH, Holthausen-Markou, Sophia (Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH, Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, MHH; Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft e.V.

Bewegen und Entspannen - Impulse für mehr Lebensqualität nach Brustkrebserkrankung

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. P.H.); Kooperationspartner: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr. med.), Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, MHH, Holthausen-Markou, Sophia (Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH, Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, MHH; Förderung: Susan G. KOMEN e.V.

Demografiemanagement in Klein- und Mittelunternehmen der Region: Innovationsplattform für alter(n)srelevantes Wissen (InnovAging)

■ Projektleitung: Gesamtprojekt: von Mitschke-Collande, Peter (Prof. Dr. rer. pol.), Fischer, Gisela (Prof. Dr. med.), Klinik für Rehabilitationsmedizin: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.), Schwarze, Monika (Dr. P.H.); Kooperationspartner: Wrbitzky, Renate (Prof. Dr. med.), und Rebe, Thomas (Dr. med.), Institut für Arbeitsmedizin; Förderung: Europäische Union, Europäischer Fonds für regionale Entwicklung (EFRE)

Ambulantes Nachsorgeprogramm für Versicherte der Deutschen Rentenversicherung Braunschweig-Hannover mit chronischen Schmerzen bei muskuloskelettalen Erkrankungen (NaSch)

■ Projektleitung: Pönicke, Julia (Dipl.-Psych.), Ehlebracht-König, Inge (Dr. med.), MHH und Rehazentrum Bad Eilsen; Kooperationspartner: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.), Schwarze, Monika (Dr. P.H.); Förderung: Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover

Entwicklung und Überprüfung eines problembezogenen Programms für arbeitsunfähige Patienten mit dem Schwerpunkt Arbeit und Beruf (Berufliche Zukunft)

■ Projektleitung: Bönisch, Angelika (Dipl.-Psych.), Dorn, Monika (Dipl.-Psych.), Ehlebracht-König, Inge (Dr. med.), Rehazentrum Bad Eilsen; Kooperationspartner: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.), Schwarze, Monika (Dr. P.H.), Bökel, Andrea (MSc PT); Förderung: Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover

Mobile Früh-Rehabilitation in einer Akutklinik der Maximalversorgung: Langzeituntersuchung zum klinischen Bedarf unter Berücksichtigung organisatorischer und ökonomischer Rahmenbedingungen

■ Projektleitung: Küther, Gerald (PD Dr. med.)

Effects of Exercise and Psychological Treatment on Biomarkers of Pain Perception in Fibromyalgia Patients - A Pilot Study

■ Projektleitung: Nugraha, Boya (M.Sc), Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie; Institut für Biometrie; Institut für Klinische Pharmakologie; Institut für Funktionelle und Angewandte Anatomie

Schmerzmodulation durch das Craniomandibuläre System. Immunhistochemische Studie: C-Fos Expression im Hirnstamm im chronischen Schmerzmodell an der Ratte

■ Projektleitung: Fischer, Michael (Dr. med.); Kooperationspartner: Nave, Heike (Prof. Dr. med.), Schmiedl, Andreas (Dr. med.), Stephan, Michael (Dr. med.), Funktionelle und Angewandte Anatomie, MHH, Svensson, Peter (Prof. Ph. D.), Universität Aarhus, Dänemark; Förderung: LOM

Originalpublikationen

Bethge M, Bartel S, Streibelt M, Lassahn C, Thren K. Subjektive Krankheitstheorien und funktionaler Verlauf nach Knie- und Hüftgelenkersatz. *Z Orthop Unfall* 2010;148(4):387-392

Bethge M, Herbold D, Trowitzsch L, Jacobi C. Berufliche Wiedereingliederung nach einer medizinisch-beruflich orientierten orthopädischen Rehabilitation: eine clusterrandomisierte Studie. *Rehabilitation* 2010;49(1):2-12

Bethge M, Radoschewski FM. Physical and psychosocial work stressors, health-related control beliefs and work ability: cross-sectional findings from the German Sociomedical Panel of Employees. *Int Arch Occup Environ Health* 2010;83(3):241-250

Bethge M, Radoschewski FM. Work Ability und Rehabilitationsbedarf: Ergebnisse des Sozialmedizinischen Panels für Erwerbspersonen (SPE). *Praxis Klin Verh Rehab* 2010;86(1):25-32

Ding X, Reimann S, Timrott K, Gutenbrunner C, Schwarze M, Fischer MJ. Comparison of the ICF core set for cardiopulmonary conditions in the acute hospital setting among different types of transplant patients. *Int J Rehabil Res* 2010;DOI: 10.1097/MRR.0b013e32833ba58a

Grotkamp S, Cibis W, Behrens J, Bucher PO, Deetjen W, Nyffeler ID, Gutenbrunner C, Hagen T, Hildebrandt M, Keller K, Nüchtern E, Rentsch HP, Schian H, Schwarze M, Sperling M, Seger W. Personbezogene Faktoren der ICF - Entwurf der AG "ICF" des Fachbereichs II der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSM). *Gesundheitswesen* 2010;72(12):908-916

Gutenbrunner C. Zur Problematik der Umsetzung der Begriffsbestimmungen und Qualitätsstandards für die Prädikatisierung von Kurorten, Erholungsorten und Heilbrunnen in die Praxis der Kurortanererkennung. *Phys Rehab Kur Med* 2010;20(06):303-315

Gutenbrunner C, Bender T, Cantista P, Karagülle Z. A proposal for a worldwide definition of health resort medicine, balneology, medical hydrology and climatology. *Int J Biometeorol* 2010;54(5):495-507

Gutenbrunner C, Schiller J, Schwarze M, Fischer V, Paulmann V, Haller H, Küther G. Hannover model for the implementation of physical and rehabilitation medicine teaching in undergraduate medical training. *J Rehabil Med* 2010;42(3):206-213

Gutenbrunner C, Ward AB, Chaimberlain MA. Libro blanco della medicina fisica e riabilitativa in Europa. *Eur J Phys Rehabil Med* 2010;45(Suppl. 1(3)):47-98

Hübscher M, Schmidt K, Fink M, Vogt L, Banzer W. Prospektive Evaluation funktions- und lebensqualitätsbezogener Effekte einer Wirbelsäulenorthese bei Frauen mit Osteoporose. *Z Orthop Unfall* 2010;148(4):443-447

Hübscher M, Vogt L, Schmidt K, Fink M, Banzer W. Perceived pain, fear of falling and physical function in women with osteoporosis. *Gait Posture* 2010;32(3):383-385

Karst M, Schneidewind D, Scheinichen D, Juettner B, Bernateck M, Molsberger A, Parlesak A, Passie T, Hoy L, Fink M. Acupuncture induces a pro-inflammatory immune response intensified

by a conditioning-expectation effect. *Forsch Komplementmed* 2010;17(1):21-27

Kirchhoff T, Ruof J, Mittendorf T, Rihl M, Bernateck M, Mau W, Zeidler H, Schmidt RE, Merkesdal S. Cost of illness in rheumatoid arthritis in Germany in 1997-98 and 2002: cost drivers and cost savings. *Rheumatology (Oxford)* 2010;DOI: 10.1093/rheumatology/keq398

Kröz M, Linke J, Gutenbrunner C, Girke M, Hecht K, Bockelbrink A, Dimeo F, Matthes H. Cancer fatigue, disturbed rest/activity regulation and sleep disturbances with female patients with non metastatic breast cancer a pilot study. *Phys Med Rehab Kuror* 2010;20(3):152-157

Küther G. Trainingstherapie bei Rheumatoider Arthritis: Eine systematische Übersicht. *Aktuelle Rheumatol* 2010;35:364-374

Neumann V, Gutenbrunner C, Fialka-Moser V, Christodoulou N, Varela E, Giustini A, Delarque A. Interdisciplinary team working in physical and rehabilitation medicine. *J Rehabil Med* 2010;42(1):4-8

Rihl M, Kuipers JG. Reaktive Arthritis: Von der Pathogenese zu neuen Therapiekonzepten. *Z Rheumatol* 2010;69(10):864-870

Rihl M, Kuipers JG, Köhler L, Zeidler H. Combination antibiotics for Chlamydia-induced arthritis: breakthrough to a cure? *Arthritis Rheum* 2010;62(5):1203-1207

Schuler M, Musekamp G, Faller H, Kirchhof R, Gutenbrunner C, Schwarze M, Ehlebracht-König I, Nolte S, Osborne RH. Konzeptionelle Überlegungen zum Einsatz des heiQ („Health Education Impact Questionnaire“) im Kontext medizinisch-beruflich orientierter Rehabilitationsmaßnahmen. *Praxis Klin Verh Rehab* 2010;86(1):45-49

Stiesch M, Karst M, Fink M. Physikalische Therapie und Schmerzmedikation bei der kraniozervikalen Dysfunktion.. *Zahnmedizin up2date* 2010;4(1):19-28

Stojanovic D, Göhl O, Huber V, Fuchs S, Kirchhof R, Schwarze M, Gutenbrunner C, Wittmann M, Schulz K. Effektivität eines zusätzlichen Inspirationsmuskeltrainings im Rahmen der stationären pneumologischen Rehabilitation bei COPD - eine nichtrandomisierte Pilotstudie. *Phys Rehab Kur Med* 2010;20(4):287-288

Teumer F, Wassmus A, Cyganski I, Teichler N, Gutenbrunner C, Schwarze M. Gesundheitsökonomische Evaluation der JobReha bei Volkswagen Nutzfahrzeuge Hannover. *ASUpraxis* 2010;45(8):102-104

Ward AB, Gutenbrunner C, Damjan H, Giustini A, Delarque A. European Union of Medical Specialists (UEMS) section of Physical & Rehabilitation Medicine: a position paper on physical and rehabilitation medicine in acute settings. *J Rehabil Med* 2010;42(5):417-424

Übersichtsarbeiten

Bethge M. Rückenschmerzpatienten. Psychosoziale arbeitsplatzbezogene Faktoren und berufliche Wiedereingliederung - eine Literaturübersicht. *Orthopäde* 2010;39(9):866-873

Buchbeiträge, Monografien

Bethge M, Bartel S, Döring J, Streibelt M. Verbesserte Behandlungsqualität durch sektorenübergreifende Kooperation: eine Mixed-Methods-Evaluation der integrierten Versorgung bei Hüft- und Kniegelenkersatz. Lengerich [u.a.]: Pabst Science Publ., 2010. 173 S. (Forschung, Innovation und Effizienz im Gesundheitswesen; 4)

Bethge Matthias. Patientenorientierung und Wirksamkeit einer multimodalen medizinisch-beruflich orientierten orthopädischen Rehabilitation. Lengerich u.a: Pabst Science Publ., 2010. 142 S.

Gutenbrunner C, Schwarze M, Kobelt A. Die Bedeutung der Erschöpfung für die Rehabilitation. In: Collatz J. [Hrsg.]: Familienmedizin in Deutschland. Notwendigkeit, Dilemma, Perspektiven. Für eine inhaltlich orientierte Gesundheitsreform. Lengerich, Westf: Pabst Science Publ., 2010. S.263-287

Meyer T, Schwarze M, Bieleit K, Gutenbrunner C. Qualitative research. In: Franchignoni F. [Hrsg.]: Research methods in physical and rehabilitation medicine. Pavia: Maugeri Foundation, 2010. S.165-183 (Advances in Rehabilitation; 19)

Abstracts

2010 wurden 30 Abstracts publiziert.

Promotionen

Günther, Jörn-Tryggve (Dr. med.): Akute Effekte der Ganzkörperkältetherapie auf das Schmerzempfinden bei Patienten mit chronischen unkomplizierten Rückenschmerzen - eine prospektive, randomisierte und doppelblinde Studie.

Wissenschaftspreise

Fischer, Michael (PD Dr. med.), Khani, Arash (Dr. med.), Gokpinar, Celal E., Strueber Emanuel (Dr. med.), Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.), Bernateck, Michael (PD. Dr. med.): Boxberger-Preis: Der Einfluss von Temperaturen und Dauer wiederholter Tauchbäder auf die Anpassung der Schmerzschwelle gesunder Personen.

Göhl, Oliver (Dr.), Stojanovic, Dragan (Dr. med.), Kirchhof, Roland (Dipl.-Psych.), Huber, Veronika, Fuchs, Stephan, Schwarze, Monika (Dr. P.H.), Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.), Wittmann, Michael (Dr. med.), Schultz, Konrad (Dr. med.): Wissenschaftliche Posterpreise für die gemeinsame Arbeitsgruppe der Medizinischen Hochschule Hannover und der Klinik Bad Reichenhall auf dem Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation (DGPMR) zu den Themen Kurzzeiteffekte der Rehabilitation bei COPD sowie die Effektivität eines speziellen Inspirationsmuskeltrainings (IMT) als Zusatzkomponente zum bisherigen Standard-Rehabilitationsprogramm.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.): Fachgutachtertätigkeit: Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt e.V. Gesundheitsforschung; Aufbaukommission des Landes Niedersachsen für den Fachbereich Gesundheitswissenschaften der Universität Osnabrück; Österreichische Akkreditierungsanstalt für Studiengänge; European Board for Physical and Rehabilitation Medicine. Institutsleitungen außerhalb der MHH: Institut für Rehabilitation und Balneologie Bad

Pymont; Vorstandspositionen und Arbeitsgruppenleitungen: President of the Baltic and North Sea Forum, Member of the Executive Committee and Chairman of the WHO-Liaison-Committee of the International Society for Physical and Rehabilitation Medicine and President of the 8th World Congress of the International Society for Physical and Rehabilitation Medicine (2015); Vice-President of the International Society for Medical Hydrology, Treasurer of the European Society for Physical and Rehabilitation Medicine, Chairman of the Professional Practice Committee of the Section for Physical and Rehabilitation Medicine of the Union Européenne des Médecins Spécialistes, Beisitzer im Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Beisitzer im Vorstand der Arbeitsgemeinschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Mitglied der Studienkommission der MHH, Vorstandsmitglied im Verein zur Förderung der Rehabilitationswissenschaften in Niedersachsen und Bremen, 2. Beisitzer und Sprecher der Projektgruppe Rehabilitation im Regionalen Kooperativen Rheumazentrum Hannover, Mitglied der Arbeitsgruppe Prävention und Rehabilitation der Deutschen Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften, Vorsitzender des Ausschuss Wissenschaft, Forschung und Entwicklung des Deutschen Heilbäderverbands. Mitherausgeber oder Mitglied des wissenschaftlichen Beirats: Journal of Rehabilitation Medicine, Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin, Aktuelle Rheumatologie, Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Fisica e de Reabilitacao, Balneologia Poslka. Peer-reviews: Phys Med Rehab Kuror, J Rehabil Med, Am J Phys Med Rehabil, J. Biometeorol.

Küther, Gerald (PD Dr. med.): Wissenschaftlicher Beirat: Zeitschrift Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin. Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.

Schwarze, Monika (Dr. P.H.): Vorstandsmitglied im Zentrum Patientenschulung e.V., Mitglied in der Deutschen Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e.V.

Institut für Sportmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Uwe Tegtbur

Tel.: 0511 / 532-5499 • E-Mail: tegtbur.uwe@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/sportmedizin.html

Forschungsprofil

Das Institut für Sportmedizin betreut Spitzensportler im Olympiastützpunkt Niedersachsen und Patienten wie Mitarbeiter mit sportmedizinischen Trainingsprogrammen für Prävention, Therapie und Rehabilitation. Durch diese Aufgaben bedingt leiten sich die Forschungsschwerpunkte ab:

Im Spitzensport werden sportartspezifische Studien bei behinderten Athleten durchgeführt. Studienziele sind, Langzeitschäden durch Spitzensport bei Rollstuhllathleten frühzeitig zu erkennen und Präventionsstrategien zu entwickeln. Darüber hinaus stehen Forschungsarbeiten zu Effekten von körperlichem Training auf den Krankheitsverlauf und die Belastbarkeit bei chronisch Kranken im Vordergrund. Schwerpunkte sind hier Trainingseffekte bei Patienten nach Herz- oder Lungentransplantation, bei Patienten nach Kunstherzimplantation, bei Kindern mit Mukoviszidose und bei Patienten mit MS. Die Studienfragestellungen umfassen kardiozirkulatorische und pulmonale Anpassungen wie auch Veränderungen der Muskelstruktur auf zellulärer Ebene.

Der sportphysiologische Schwerpunkt umfasst grundlagenorientierte Forschung im Bereich muskuläre Ermüdung, muskuläre Erregbarkeit, Gewebepufferung, Atmungsregulation sowie Hypoxie.

Forschungsprojekte

Längsschnittstudie zur belastungsinduzierten Anpassung, Schädigung oder Degeneration der Schulter bei Rollstuhllathleten/-innen

Die Belastbarkeit einzelner Bewegungsorgane hat im Spitzensport zentrale Bedeutung. Auf Grund der Trainingshäufigkeit und -intensität im Leistungssport, ergeben sich disziplinabhängig höchste Belastungsmuster. Besonders die Gelenksysteme sind den intensiven Belastungsreizen ausgesetzt. Die Regenerationsfähigkeit der Gelenkstrukturen beeinflusst Trainingsumfänge und Intensität, andererseits auch das Auftreten von Überlastungsschäden. Für die Gelenkeinheit der Schulter, knöcherne Strukturen, Sehnen, Labrum wie auch die Muskulatur stellt sich die Überlastungsproblematik im besonderen Maße.

Bei behinderten Menschen im Rollstuhl sowie bei Athleten/-innen der Sportarten wie Rollstuhlbasketball, Leichtathletik-Rollstuhl oder Handbiken besteht eine hohe Prävalenz des chronischen Schulterschmerzes (50-80%). Der Athlet im Rollstuhl hat, vor allem, wenn die Querschnittslähmung durch Unfall im Erwachsenenalter hervorgerufen ist, sehr viel kürzere Zeiten der Anpassungen der Gewebsstrukturen in der Schulter. Daher liegt die Vermutung nahe, dass hier wenig ausgewogene Belastungs-/Regenerationsverhältnisse den Schulterschmerz fördern. Aus diesem Grund wurde die zu beschreibende Längsschnittstudie mit Rollstuhllathleten geplant.

Neben den Rollstuhl-Athleten werden als aktive Kontrollgruppe Schwimmer/Wasserballer mit hohen Belastungsreizen der Schulter, sowie untrainierte Rollstuhlfahrer untersucht. Im Rahmen der Studie sollen wie bei den Rollstuhllathleten/-innen mögliche Veränderungen des Bewegungsorgans Schulter evaluiert werden.

Ein Hauptziel der Studie ist es, die Athleten/innen nach ihrer Sportkarriere mit möglichst keinen oder reduzierten Verschleißerscheinungen der Strukturen des Schultergelenkes in den Alltag zu überführen. Der Athlet im Rollstuhl ist lebenslang auf ein gesundes Schultergelenk angewiesen, so dass die langfristige Aussage hinsichtlich Sportschäden von größter Relevanz ist. Auf Basis des Verletzung- bzw. Schädigungsmuster bzw. der physiologischen Adaptationen

sollen konkrete Empfehlungen zu sportmedizinischen Untersuchungsinhalten, den Anpassungen bzw. der Degenerationsprozesse der Sehnen und Muskeln im Schultergelenk und konkrete Hilfen zur Trainingssteuerung gegeben werden. Hierdurch soll es möglich sein, Umfang und Intensität wie auch Regenerationszeiten für einzelne Strukturen der Schulter individuell zu planen. Durch die Zusammenarbeit mit den Sportlern und Trainern am Olympiastützpunkt Hannover können modifizierte Trainingsprogramme und deren Wirkung auf die Schulter regelmäßig überprüft werden.

In die Studie werden 3 Gruppen mit jeweils 20 Probanden über 36 Monate eingeschlossen.

Folgende Gruppen werden untersucht:

- 20 Kaderathleten Rollstuhlbasketball, im Handbiken und des Leichtathletik-Rollstuhl-Rennsport
- 20 Kader-/Leistungssportler im Schwimmen/ Basketball/Kajak (n=20; gleichmäßig geschlechterverteilt, altersgleich zu (a))
- 20 Rollstuhlfahrer/-innen, die keinen Sport betreiben, gleichmäßig geschlechterverteilt, altersgleich zu (a) und mit gleicher Dauer der körperlichen Behinderung

In dieser prospektiven Studie wird es 3 Messzeitpunkte geben



Abb.2: Studienplanung

Die sportärztliche Untersuchung umfasst neben Anamnese und körperlicher Untersuchung inklusive der großen DOSB-Orthopädie klinische Test für das Schultergelenk und apparative Diagnostik.

Sie beinhaltet bekannte Schemata einer allgemeinen Vorsorgeuntersuchung inklusive Blutdruck-, Visusmessung und Examination der großen Gelenke. Vor allem in Bezug auf das Schultergelenk ist diese erweitert um den ant. Apprehension Test, post. Apprehension Test, Impingement Tests, Sulcuszeichen und den horizontalen Adduktionstest.

Nach der körperlichen Untersuchung, erfolgt die Durchführung eines Ruhe- und Belastungs-EKGs, sowie eine Lungenfunktionstestung zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit der Probanden.

Zur Einschätzung der Lebensqualität der Probanden beantworten diese den SF-36 Fragebogen (Fragen zum psychischen und körperlichen Wohlbefinden in Alltagssituationen), sowie den speziellen auf Rollstuhlfahrer abgestimmten Wheelchair User's Shoulder Pain Index- Fragebogen (WUSPI).

Wheelchair User's Shoulder Pain Index (WUSPI)

- Transfer zwischen Bett und Rollstuhl
- Transfer zwischen Rollstuhl und Auto
- Transfer zwischen Rollstuhl und Badewanne
- Rollstuhl ins Auto heben
- Rollstuhl länger als 10 Minuten antreiben
- Rollstuhl eine Rampe/Anhöhe hochschieben
- Objekt anheben, welches sich über Kopfhöhe befindet
- Hosen anziehen
- T-Shirt/Pullover anziehen
- Hemd anziehen
- Rücken waschen
- Tägliche Aktivitäten bei der Arbeit/in der Schule
- Auto fahren
- Haushalt führen
- Schlafen

Die Funktionsfähigkeit der Schulter wird mit Hilfe des Constant Scores beurteilt. Dieser umfasst einen Schmerzscore, Aktivitätsscore, Elevationsscore, Rotationsscore und die Schultermuskelfunktion, womit sowohl objektiv und in subjektiv die Funktionsfähigkeit bemessen wird.

Zur Messung der Kraft im Schultergelenk werden an dem Con-Trex (Messgerät Multijoint) Extension und Flexion sowie Innen- und Außenrotation in 45° Abduktion bemessen. Es werden sowohl die Maximalkraft in drei Versuchen mit einer Minute Pause (Winkelgeschwindigkeit von 60°/sek), als auch die Kraft-Ausdauer in einem Versuch über eine Minute (Winkelgeschwindigkeit von 180°/ sek) ermittelt. Hiermit sind wir in der Lage die Bewegungen der Rollstuhlfahrer und der Sportler realitätsnah darzustellen.



Abb. 1: Isokinetische Kraftdiagnostik

Während der Kraftmessungen werden an dem M. biceps humeri und M. triceps humeri, sowie des musculus infraspinatus eine Elektromyographie-Messung mit Hilfe eines 8 Kanal Noraxon-EMG Systems abgeleitet.

Mit einer breit angelegten bildgebenden Diagnostik können einerseits degenerative Veränderungen im Schultergelenk, sowie auch Reizzustände, Bursitiden, akuttraumatische Problematiken und angeborene Variitäten eingeschätzt werden.

Zusätzlich erfolgt die sonographische Darstellung durch einen Orthopäden, einer auf Schultererkrankungen spezialisierten Klinik (Kooperationspartner des Sportmedizinischen Untersuchungszentrums) und ein MRT beider Schultern.

Die Beurteilung der Kernspintomographie erfolgt durch einen erfahrenen Radiologen in einer Schulterschwerpunkt-klinik. Die Befundung der Ergebnisse erbracht durch ein international standardisiertes Gerät läuft geblendet ab, d.h. der Radiologe ist nicht über die Gruppenzuordnung, den Behinderungsgrad oder über Symptome informiert. Es werden die Muskeln der Rotatorenmanschette (Supraspinatussehne, Infraspinatussehne, Subscapularissehne, Sehne des M. teres minor), AC-Gelenk, Glenoid und Labrum, sowie die lange Bicepssehne ausgewertet und beurteilt.

Mit Hilfe der Sonographie werden die Strukturen der lange Bicepssehne, Rotatorenmanschette und des posterioren Labrums begutachtet.

Die Gefahr der Chronifizierung von Schulterschmerzen ist besonders bei Rollstuhlfahrern/-innen sehr hoch, da diese sowohl im Alltag wie auch im Training im Schultergelenk hoch belastet sind. Dysbalancen der Schultermuskulatur können einer Chronifizierung zuträglich sein und weitere Schädigungen fördern.

Der Rollstuhllhlet ist sowohl der sportartbedingten Mehrbelastung der Schulter wie auch der Alltagsbelastung im Rollstuhl praktisch ohne Schulterregenerationsphasen ausgesetzt.

Daher ist es ein Anliegen der Studie, die Determinanten, der Anpassungen und frühzeitig pathologische Veränderungen der Rollstuhl-Athleten/-innen mit bildgebenden Verfahren sowie mit funktionellen Untersuchungen zu diagnostizieren, die Resultate zu korrelieren und Empfehlungen zu Untersuchungsmethoden und präventiven Trainingsmaßnahmen abzuleiten. Es soll erreicht werden, dass die Rollstuhl-Athleten/innen nach ihrer Sportkarriere mit möglichst keinen oder reduzierten Verschleißerscheinungen der Strukturen des Schultergelenkes weiter sehr gut im Alltag belastbar sind. Der Athlet im Rollstuhl ist lebenslang auf ein gesundes Schultergelenk angewiesen, sodass die langfristige Aussage hinsichtlich Sportschäden von größter Relevanz ist.

Insgesamt kann mit der Vielzahl von gewonnenen Erkenntnissen durch oben erläuterte, verschiedenste Untersuchungen eine ausgedehnte Studie an Schulterbeschwerden geleistet werden. In vielerlei Hinsicht werden die unterschiedlichen Parameter objektiv und subjektiv erfasst und fügen ein breites Bild an Qualitäten zusammen, das eine erweiterte Sichtweise auf die Belastungen am Schultergelenk ergeben wird.

Diesbezüglich beschreiben wir mit der Studie neben anderen Thematiken die Korrelation klinischer Beschwerden mit im MRT nachgewiesenen Pathologien bei Rollstuhlsportlern. Es wird ein möglicher Zusammenhang zwischen Lebensqualität (SF-36) der Rollstuhlsportler bei erhöhter Leistungsfähigkeit des Schultergürtels erläutert. Subjektive Beschwerdesymptomatiken (WUSPI) werden mit der Kraft des Schultergürtels verglichen. Es wird betrachtet welche Bereiche des Schultergelenkes durch die intensive Belastung beim Rollstuhlsport besonders betroffen sind. Im Rückschluss wird erhofft Möglichkeiten der Prävention zu erarbeiten.

In der Zukunft könnte die Entwicklung von Scores stehen, mit Hilfe derer wir Rollstuhlsportler vor weiteren Belastungen warnen und/oder präventive Maßnahmen gegen Abnutzung einleiten könnten.

■ Projektleitung: Horstmann, Hauke; Kooperationspartner: Kasperczyk, Andreas (Dr.), Radiologie Laatzen Bruckert, Jürgen, Olympiastützpunkt Niedersachsen; Förderung: Bundesinstitut für Sportwissenschaft

Weitere Forschungsprojekte

Körperliche Aktivität und Training bei Kindern und Jugendlichen mit CF

■ Projektleitung: Stein, Lothar; Kooperationspartner: Junge, Sybille (Dr.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie

Niedersächsischer Forschungsverbund „Gestaltung altersgerechter Lebenswelten“ (GAL), Informations- und Kommunikationstechnik zur Gewinnung und Aufrechterhaltung von Lebensqualität, Gesundheit und Selbstbestimmung in der zweiten Lebenshälfte

■ Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Haux, Reinhold (Prof. Dr.), PLRI, OFFIS; Förderung: Land Niedersachsen, VW-Vorab

Psychosoziale Betreuung, Ernährungsmanagement sowie kontrolliertes Rekonditionierungstraining und deren Einfluss auf die Lebensqualität bei Kunstherzpatienten

■ Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Strüber, Martin; Kugler, Christiane (Dr.), Klinik für HTTG; Förderung: Deutsche Herzstiftung

Sport und CF

■ Projektleitung: Stein, Lothar; Kooperationspartner: Junge, Sybille (Dr.med.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, CF-Ambulanz; Förderung: CF-Selbsthilfen, Braunschweig, Bremen, Hannover, Osnabrück und „Mehr Aktion für Kinder“

Die Wirkung einer Kohlenhydratgabe während eines hochintensiven, intervallartigen Trainings auf Stoffwechsel, Wasser- und Elektrolythaushalt und die Erregbarkeit der Muskulatur.

■ Projektleitung: Maassen, Norbert (Prof. Dr.)

Die Wirkung von 90 minütiger intermittierender Hypoxie auf das Retikulozytenalter.

■ Projektleitung: Maassen, Norbert (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Püllmann, Kerstin (Dr.), Hämatologie, Onkologie, MHH

Verteilung von Nitrat und Nitrit zwischen Plasma und Erythrozyten bei hochintensiver Belastung im Blut aus der arbeitenden Muskulatur.

■ Projektleitung: Maassen, Norbert (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Tsikas, Dimitrios (Prof. Dr.), Klin. Pharmakologie, MHH

Schizophrenie und körperliche Leistungsfähigkeit

■ Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Sieberer, Marcel (Dr.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie

Effekte von Ausdauer- vs. Krafttraining auf das Fatigue-Syndrom bei MS-Patienten

■ Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Windhagen, Anja (Prof. Dr.), Klinik für Neurologie; Förderung: Wirtschaft

Die Auswirkung von Veränderungen von gebundenem Wasser und im Lipidgehalt auf die Kinetik der Veränderung des Muskelvolumens während und nach Bettruhe und die Folgen für die Muskelfunktion untersucht mit nicht invasiven Methoden.

■ Projektleitung: Shushakov, Vladimir (Dr.); Förderung: DLR -Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt-

Originalpublikationen

Boning D, Maassen N, Pries A. The Hematocrit Paradox - How Does Blood Doping Really Work?. *Int J Sports Med* 2010;DOI: 10.1055/s-0030-1255063

Costa RJ, Smith AH, Oliver SJ, Walters R, Maassen N, Bilzon JL, Walsh NP. The effects of two nights of sleep deprivation with or without energy restriction on immune indices at rest and in response to cold exposure. *Eur J Appl Physiol* 2010;109(3):417-428

Dreissigacker U, Wendt M, Wittke T, Tsikas D, Maassen N. Positive correlation between plasma nitrite and performance during high-intensive exercise but not oxidative stress in healthy men. *Nitric Oxide* 2010;23(2):128-135

Haux R, Hein A, Eichelberg M, Appell JE, Appelrath HJ, Bartsch C, Bisitz T, Bitzer J, Blau M, Boll S, Buschermöhle M, Büsching F, Erdmann B, Fachinger U, Felber J, Fleuren T, Gietzelt M, Götze S, Govercin M, Helmer A, Heuten W, Hohmann V, Huber R, Hülsken-Giesler M, Jacobs G, Kayser R, Kerling A, Klingeberg T, Költzsch Y, Kunemund H, Kunze J, Ludwig W, Marschollek M, Martens B, Meis M, Michael Meyer E, Meyer J, Nebel W, Neyer FJ, Okken PK, Remmers H, Rolker-Denker L, Rohdenburg T, Schilling M, Schulze GC, Song B, Spehr J, Steinhagen-Thiessen E, Tegtbur U, Thoben W, Van Hengel P, Wabnick S, Wahl F, Wegel S, Wilken O, Winkelbach S, Wist T, Wittrock M, Wolf KH, Wolf L, Derlaan MZ. The Lower Saxony research network design of environments for ageing: towards interdisciplinary research on information and communication technologies in ageing societies. *Inform Health Soc Care* 2010;35(3-4):92-103

Kugler C, Malehsa D, Tegtbur U, Guetzlaff E, Meyer AL, Bara C, Haverich A, Strueber M. Health-related quality of life and exercise tolerance in recipients of heart transplants and left ventricular assist devices: A prospective, comparative study. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(2):204-210

Kugler C, Tegtbur U, Gottlieb J, Bara C, Malehsa D, Dierich M, Simon A, Haverich A. Health-Related Quality of Life in Long-Term Survivors After Heart and Lung Transplantation: A Prospective Cohort Study. *Transplantation* 2010;90(4):451-457

Riess U, Tegtbur U, Fauck C, Fuhrmann F, Markewitz D, Salthammer T. Experimental setup and analytical methods for the non-invasive determination of volatile organic compounds, formaldehyde and NOx in exhaled human breath. *Anal Chim Acta* 2010;669(1-2):53-62

Schulze M, Song B, Gietzelt M, Wolf KH, Kayser R, Tegtbur U, Marschollek M. Supporting rehabilitation training of COPD patients through multivariate sensor-based monitoring and autonomous control using a Bayesian network: prototype and results of a feasibility study. *Inform Health Soc Care* 2010;35(3-4):144-156

Buchbeiträge, Monografien

Brenner B, Maassen N. Physiologische Grundlagen und sportphysiologische Aspekte. In: Müller-Wohlfahrt Hans-Wilhelm, Ueblacker Peter, Hänsel Lutz. [Hrsg.]: *Muskelverletzungen im Sport* : 48 Tabellen. Stuttgart u.a.: Thieme, 2010. S.56-85

Helmer A, Song B, Ludwig W, Schulze M, Eichelberg M, Hein A, Tegtbur U, Kayser R, Haux R, Marschollek M. A sensor-enhanced health information system to support automatically controlled exercise training of COPD patients. In: International Conference on Pervasive Computing Technologies for Healthcare, Institute for Computer Sciences Social-Informatics and Telecommunications Engineering. [Hrsg.]: 2010 4th International Conference on Pervasive Computing Technologies for Healthcare Pervasive Health 2010. Gent: ICST, 2009. S.1-6

Abstracts

2010 wurden 9 Abstracts publiziert.

Promotionen

Frische, Maja (Dr. phil): Auswirkung von hochintensivem, intervallartigen Trainings auf die Dauerleistungs- und Regenerationsfähigkeit.

Maassen, Mirja (Dr. phil): Die Wirkung von Kohlenhydratgaben während des Trainings auf die Entwicklung der Ausdauer-, Sprint- und Regenerationsfähigkeit.

Diplome

Eigendorf, Julian: Die Wirkung eines supramaximalen, intervallartigen Trainings auf die Sprint-, Ausdauer- und Regenerationsfähigkeit.

Institut für Humangenetik

■ Direktor: Prof. Dr. Jörg Schmidtke

Tel.: 0511 / 532-6537 • E-Mail: schmidtke.joerg@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/humangenetik.html

Forschungsprofil

Forschungsschwerpunkt des Instituts ist die molekulare Analyse genetischer Variabilität im Zusammenhang mit erblichen Erkrankungen, der Feststellung von Identität und Abstammung, der Evolution, der Entwicklung und dem Verhalten. Ein zentrales Forschungsthema ist die Analyse des Y-chromosomalen Genlocus TSPY, dem eine Rolle im Zusammenhang mit männlicher Fertilität und der Entstehung gonadaler Tumoren zugeschrieben wird. Im Vordergrund der molekulargenetischen Analyse von erblichen Erkrankungen stehen das Marfan-Syndrom und verwandte Krankheiten, die familiäre Hämochromatose, die Mukoviszidose, der Morbus Osler und mögliche Erkrankungen des Cannabinoidsystems. Mehrere international koordinierte Projekte betreffen die Strukturierung und Qualitätssicherung der humangenetischen Krankenversorgung und der ärztlichen Fortbildung in Humangenetik.

Forschungsprojekte

Identifizierung von krankheitsrelevanten Genen bei der Drusenbildung und altersabhängigen Makuladegeneration im Rhesusaffen (*Macaca mulatta*) als Tiermodell

Altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine multifaktorielle, degenerative Erkrankung der Makula und die führende Ursache für Erblindung in industrialisierten Ländern. Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer AMD gelten unter anderem das Alter, Zigarettenkonsum und die Ernährung. Familien- und Zwillingsstudien haben jedoch gezeigt, dass neben Umweltfaktoren auch genetische Risikofaktoren bei der Krankheitsentstehung eine entscheidende Rolle spielen; die Heritabilität wird auf bis zu 71% geschätzt. Als genetische Risikofaktoren werden zahlreiche Kandidatenregionen diskutiert, allen voran die Region 1q31 mit dem Kandidatengen CFH (Complementfaktor H) sowie die Region 10q26, die u. a. die Gene ARMS2 (AMD-related maculopathy susceptibility 2) und HTRA1 (high-temperature requirement factor A1) enthält. ARMS2 und Teile des HTRA1-Gens sind jedoch so eng gekoppelt, dass eine genauere Bestimmung des tatsächlich an der AMD-Pathogenese beteiligten Gens bis heute nicht möglich gewesen ist. Neben diesen Hauptrisikoregionen wurden in zahlreichen Assoziationsstudien auch Kandidatenregionen auf den humanen Chromosomen 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 12, 15, 16, 17, 19, 20 und 22 identifiziert. Viele dieser Regionen waren in weiteren Studien jedoch nicht reproduzierbar mit AMD assoziiert. Gerade die genetische Heterogenität beim Menschen (allelische und Locusheterogenität) erschwert das Auffinden von krankheitsassoziierten Kandidatengenen bei multifaktoriellen Erkrankungen.

Seit langem ist bekannt, dass der Rhesusaffe (*Macaca mulatta*) ein natürliches Tiermodell der Drusenbildung, dem Leitsymptom der AMD des Menschen, darstellt. Das Rhesusaffenauge ähnelt dem menschlichen Auge in vielerlei Hinsicht. So besitzt auch die Retina der Rhesusaffen eine Makula mit Fovea centralis, der Sehgrube im Zentrum des sogenannten Gelben Fleckes, und darüber hinaus entsprechen die Drusen beim Rhesusaffen denen des Menschen ultrastrukturell. Auch geht bei Rhesusaffen die Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium mit einer verminderten Sehschärfe einher. Assoziationsstudien beim Rhesusaffen haben belegt, dass teilweise die gleichen Kandidatengene beim Mensch und dem Rhesusaffen für eine Makulopathie prädisponieren. So sind zum Beispiel auch beim Rhesusaffen bestimmte Sequenzveränderungen in der Region um ARMS2 und HTRA1 vorhanden, die mit einem erhöhten Risiko für Drusenbildung assoziiert sind. Durch die Existenz von genetisch sehr homogenen Rhesusaffenpopulationen

kann gerade der Einfluss der genetischen Heterogenität bei genomweiten Assoziationsstudien und der Analyse der Kandidatengene auf ein Minimum reduziert werden.

Bereits seit 2003 werden im Institut für Humangenetik die genetischen Risikofaktoren der AMD am Rhesusaffenmodell erforscht. Hierfür standen bislang ophthalmoskopisch auf Drusen untersuchte Rhesusaffen zur Verfügung, die ihren Ursprung auf der Insel Cayo Santiago haben und aktuell im Deutschen Primatenzentrum (DPZ) in Göttingen untergebracht sind. Durch ihre genetische Homogenität und eine natürlich hohe Drusenprävalenz von etwa 50% eignet sich diese Population hervorragend für genetische Assoziationsstudien. Es konnte bisher gezeigt werden, dass eine zur menschlichen Kandidatenregion 6q14-15 homologe Region beim Rhesusaffen ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für Drusen assoziiert ist. Diese Region beinhaltet verschiedene putative Kandidatengene (RIMS1, KCNQ5, SLC17A5, C6orf7, MyoVI, IMPG1, ELOVL4, TTK, GABRR1 und GBRR2), für die z. T. auch beim Menschen ein ursächlicher Zusammenhang mit verschiedenen Makuladegenerationssyndromen diskutiert wird. In unserer Arbeitsgruppe wurden zwei dieser Gene (ELOVL4, IMPG1) bei von Drusen betroffenen und nicht betroffenen Rhesusaffen sequenziert und eine Reihe von Sequenzveränderungen (Polymorphismen) detektiert, die allerdings nicht mit einer Drusenbildung assoziiert waren.

In unseren eigenen Vorarbeiten haben wir 780 bp der putativen HTRA1-Promotorregion und die beiden Exons des ARMS2-Gens bei 116 von Drusen betroffenen und nicht betroffenen Tieren analysiert und dabei einen Polymorphismus (-558G>T) im Promotor des Kandidatengens HTRA1 identifiziert, der signifikant mit Drusen assoziiert ist. Dieses Ergebnis ist gerade deshalb bemerkenswert, da derzeit auch beim Menschen eine HTRA1-Promotorvariante als krankheitsdisponierend für AMD diskutiert wird. Weil zum gegenwärtigen Zeitpunkt aber noch unklar ist, welche Sequenzveränderungen innerhalb der humanen AMD assoziierte Kandidatenregion auf dem Chromosom 10 in der Region q26 tatsächlich krankheitsdisponierend für AMD wirken, ist es ein wesentliches Ziel dieses Forschungsprojekts die entsprechende homologe Region im Rhesusaffengenom eingehender genetisch zu charakterisieren. Sollten beim Rhesusaffen die Gene ARMS2 und HTRA1, anders als beim Menschen, nicht gekoppelt vorliegen, könnte gerade dieses Tiermodell einen wichtigen Beitrag zur Identifizierung des an der AMD-Pathogenese beteiligten Gens liefern.

Wir genotypisierten ausgewählte Sequenzbereiche im Bereich der AMD-Risikoregion um die Gene ARMS2 und HTRA1 bei 91 auf Drusenlast ophthalmoskopisch untersuchten Rhesusaffen (43 Betroffene, 48 Kontrollen) und identifizierten 56 Polymorphismen, die zur Erstellung eines Linkage Disequilibrium (LD)-Plots herangezogen wurden. Analog zur Situation beim Menschen liegen auch beim Rhesusaffen das ARMS2-Gen und der putativen HTRA1-Promotor, sowie das Exon1 und ein Bereich des Intron1 des HTRA1-Gens eng gekoppelt vor. Daher ist auch beim Rhesusaffen keine genauere Bestimmung des Risikogens mit statistischen Methoden möglich. Der konservierte LD-Plot könnte allerdings auf einen funktionellen Zusammenhang der beiden mit AMD assoziierten Kandidaten sowohl beim Menschen als auch beim Rhesusaffen hinweisen. Diese Hypothese ist derzeit Gegenstand der weiteren Forschung in unserer Arbeitsgruppe. Wir identifizierten neben der bereits bekannten Variante -558G>T im HTRA1-Promotor auch im 5'-UTR des ARMS2-Gens zwei mit Drusenlast assoziierte Sequenzveränderungen. Neuere Untersuchungen beim Menschen haben bereits gezeigt, dass Polymorphismen im 3'-UTR des ARMS2-Gens durchaus Einfluss auf die HTRA1-Expression nehmen können. Um diesbezüglich neue Erkenntnisse zu erlangen, werden derzeit die Einflüsse der beim Rhesusaffen identifizierten Varianten mittels Reporterassays funktionell untersucht.

Darüber hinaus soll auch die zweite menschliche Hauptrisikoregion 1q3, die das CFH-Gen beinhaltet, sowie die zur humanen Kandidatenregion 6q14-15 homologe Region im Rhesusaffen näher untersucht werden. Neue beim Rhesusaffen mit der Drusenbildung assoziierte Gene wären hierbei auch potentielle Risikogene für die AMD des Menschen und könnten zur Erweiterung des Wissens über die molekularen Ursachen der Erkrankung beitragen.

■ Projektleitung: Stuhmann-Spangenberg, Manfred (Prof. Dr. med.), Schubert, Stephanie (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Kaup, Franz-Josef (Prof. Dr. med. vet.), Infektionspathologie, Deutsches Primatenzentrum Göttingen; Förderung: DFG, Promotionsstipendium der Studienstiftung des Deutschen Volkes für Lisa Pahl (M.Sc.)

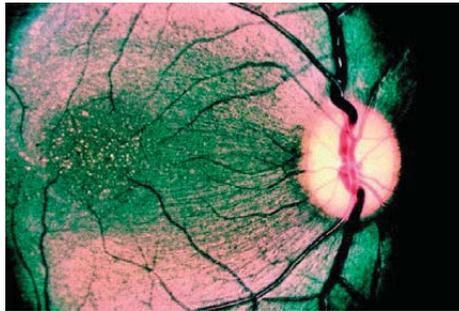


Abb.1: Fundusaufnahme des rechten Auges eines 14-jährigen weiblichen Rhesusaffen mit deutlichen Drusen in der Fovea centralis

Weitere Forschungsprojekte

Eurogentest Clinical Utility Gene Cards

■ Projektleitung: Schmidtke, Jörg (Prof. Dr.); Förderung: EU

Orphanet, RD-Portal

■ Projektleitung: Stuhmann-Spangenberg, Manfred (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ayme, Segolene (Prof. Dr.), Orphanet, Paris; Förderung: EU

OrphanPlatform, ein Informationssystem für die Koordination von Forschungsprojekten und klinischen Studien an seltenen Krankheiten in Europa

■ Projektleitung: Stuhmann-Spangenberg, Manfred (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ayme, Segolene (Prof. Dr.), Orphanet, Paris; Förderung: EU

Capability, ein europäisches Projekt zur Unterstützung der Zusammenarbeit führender Institutionen in der EU und ausgewählten Entwicklungsländern mit dem Ziel, genetisches Wissen in die Gesundheitsversorgung zu integrieren

■ Projektleitung: Schmidtke, Jörg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Nippert, Irmgard (Prof. Dr.), Universität Münster; Förderung: EU

InCRisk, eine systematisch vergleichende Beschreibung der strukturellen Rahmenbedingungen, unter denen in Deutschland, Frankreich, Großbritannien und den Niederlanden prädiktive genetische Testverfahren angeboten werden

■ Projektleitung: Schmidtke, Jörg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Nippert, Irmgard (Prof. Dr.), Universität Münster; Förderung: BMBF

Translational research in genomic medicine: Institutional and social aspects (TRi-Gen)

■ Projektleitung: Schmidtke, Jörg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Fraunhofer-ISI, Karlsruhe; Förderung: BMBF

Entwicklung eines diagnostischen Chips für das Marfan-Syndrom und TAAD

■ Projektleitung: Stuhmann-Spangenberg, Manfred (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Waldmüller, Stephan (Dr. rer. nat.), Univ. Witten-Herdecke; Bonin, Michael (Dr.), Univ. Tübingen; Förderung: BMWF

Die Regulation der zellulären Eisenhomöostase durch IRP2

■ Projektleitung: Schubert, Stephanie (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Meyron-Holtz, Esther (Ph.D.), Laboratory for Molecular Nutrition, Faculty of Biotechnology and Food Engineering, Haifa, Israel; Förderung: Niedersächsisches

Ministerium für Wissenschaft und Kultur zur Förderung gemeinsamer niedersächsisch-israelischer Forschungsvorhaben.

Untersuchungen zur genetischen Disposition von Komplikationen bei Patienten mit Polytrauma

■ Projektleitung: Stuhmann-Spangenberg, Manfred (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hildebrand, Frank (PD Dr. med.), Christian Zecky (Dr. med.), Unfallchirurgie; Förderung: Else-Kröner-Fresenius-Stiftung

Untersuchungen zur Funktion von TSPY mittels transgener Mausmodelle und die Identifizierung von TSPY-Bindungs- und Interaktionspartnern

■ Projektleitung: Schubert Stephanie (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Engel, Wolfgang (Prof. Dr. med.), Universität Göttingen

Mutationsanalyse am TSPYL1-Gen bei Patienten mit nicht obstruktiver Azoospermie bzw. Kryptozoospermie

■ Projektleitung: Schubert Stephanie (Dr. rer. nat.)

Molekulargenetische Untersuchungen am CHD7-Gen bei Patienten mit CHARGE Syndrom

■ Projektleitung: Pabst, Brigitte (Dr. rer. nat.)

Untersuchungen zur genetischen Disposition somatoformer Schmerzstörungen

■ Projektleitung: Stuhmann-Spangenberg, Manfred (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Karst, Matthias (Prof. Dr. med), Bernateck, Michael (PD Dr. med), Anästhesiologie und Intensivmedizin

Originalpublikationen

Apitz C, Mackensen-Haen S, Girisch M, Kerst G, Wiegand G, Stuhmann M, Niethammer K, Behrwind G, Hofbeck M. Neonatales Marfan-Syndrom: Erstbeschreibung einer ungewöhnlich grossen Deletion der Exons 24-26 des FBN1-Gens mit fatalem Verlauf. *Klin Padiatr* 2010;222(4):261-263

Arslan-Kirchner M, Arbustini E, Boileau C, Child A, Collod-Beroud G, De Paepe A, Epplen J, Jondeau G, Loeys B, Faivre L. Clinical utility gene card for: Marfan syndrome type 1 and related phenotypes [FBN1]. *Eur J Hum Genet* 2010;18(9):DOI: 10.1038/ejhg.2010.42

Bergmann C, Spranger S, Javaher P, Ptok M. Genitopatellar syndrome, sensorineural hearing loss, and cleft palate. *Oral Maxillofac Surg* 2010;DOI: 10.1007/s10006-009-0202-4

Borchers S, Provasi E, Benati C, Dammann E, Radrizzani M, Krons A, Kuehnau W, Schmidke J, von Neuhoff N, Stadler M, Ciceri F, Bonini C, Ganser A, Hertenstein B, Mischak-Weissinger EM. Genetically modified donor leukocyte transfusion and Graft-versus-Leukemia effect after allogeneic stem cell transplantation. *Hum Gene Ther* 2010;DOI:10.1089/hum.2010.162

Castellani C, Macek M Jr, Cassiman JJ, Duff A, Massie J, ten Kate LP, Barton D, Cutting G, Dallapiccola B, Dequeker E, Girodon E, Grody W, Highsmith EW, Kääriäinen H, Kruij S, Morris M, Pignatti PF, Pypops U, Schwarz M, Soller M, Stuhmann M, Cuppens H. Benchmarks for cystic fibrosis carrier screening: a European consensus document. *J Cyst Fibros* 2010;9(3):165-178

Detaint D, Faivre L, Collod-Beroud G, Child AH, Loeys BL, Binquet C, Gautier E, Arbustini E, Mayer K, Arslan-Kirchner M, Stheneur

C, Halliday D, Beroud C, Bonithon-Kopp C, Claustres M, Plauchu H, Robinson PN, Kiotsekoglou A, De Backer J, Ades L, Francke U, De Paepe A, Boileau C, Jondeau G. Cardiovascular manifestations in men and women carrying a FBN1 mutation. *Eur Heart J* 2010;31(18):2223-2229

Dittmar KEJ, Simann M, Zghoul N, Schön O, Meyring W, Hannig H, MacKe L, Dirks WG, Miller K, Garritsen HSP, Lindenmaier W. Quality of cell products: Authenticity, identity, genomic stability and status of differentiation. *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 2010;37(2):57-64

Friedrich K, Lee L, Leistritz DF, Nürnberg G, Saha B, Hisama FM, Eyman DK, Lessel D, Nürnberg P, Li C, Garcia-F-Villalta MJ, Kets CM, Schmidtke J, Cruz VT, Van den Akker PC, Boak J, Peter D, Compoginis G, Cefle K, Ozturk S, Lopez N, Wessel T, Poot M, Ippel PF, Groff-Kellermann B, Hoehn H, Martin GM, Kubisch C, Oshima J. WRN mutations in Werner syndrome patients: genomic rearrangements, unusual intronic mutations and ethnic-specific alterations. *Hum Genet* 2010;128(1):103-111

Gebhardt S, Theisen FM, Haberhausen M, Heinzl-Gutenbrunner M, Wehmeier PM, Krieg JC, Kühnau W, Schmidtke J, Renschmidt H, Hebebrand J. Body weight gain induced by atypical antipsychotics: an extension of the monozygotic twin and sib pair study. *J Clin Pharm Ther* 2010;35(2):207-211

Germeshausen M, Zeidler C, Stuhmann M, Lanciotti M, Ballmaier M, Welte K. Digenic mutations in severe congenital neutropenia. *Haematologica* 2010;95(7):1207-1210

Jakobi J, Bernateck M, Tran AT, Holm L, Volkmann L, Buers D, Karst M, Stuhmann M. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms are not associated with multisomatoform disorder in a group of German multisomatoform disorder patients and healthy controls. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010;14(3):293-297

Javaher P, Nyoungui E, Kääriäinen H, Kristofferson U, Nippert I, Sequeiros J, Schmidtke J. Genetic Screening in Europe. *Public Health Genomics* 2010;13(7-8):524-537

Mortensen K, Baulmann J, Rybczynski M, Sheikhzadeh S, Aydin MA, Treede H, Dombrowski E, Kühne K, Peitsmeier P, Habermann CR, Robinson PN, Stuhmann M, Berger J, Meinertz T, von Kodolitsch Y. Augmentation index and the evolution of aortic disease in marfan-like syndromes. *Am J Hypertens* 2010;23(7):716-724

Nothnagel M, Schmidtke J, Krawczak M. Potentials and limits of pairwise kinship analysis using autosomal short tandem repeat loci. *Int J Legal Med* 2010;124(3):205-215

Olmer R, Haase A, Merkert S, Cui W, Palecek J, Ran C, Kirschning A, Scheper T, Glage S, Miller K, Curnow EC, Hayes ES, Martin U. Long term expansion of undifferentiated human iPS and ES cells in suspension culture using a defined medium. *Stem Cell Res* 2010;5(1):51-64

Schmidtke J, Cassiman JJ. The EuroGentest clinical utility gene cards. *Eur J Hum Genet* 2010;18(9):1068

Schöner A, Adham I, Mauceri G, Marohn B, Vaske B, Schmidtke J, Schubert S. Partial rescue of the KIT-deficient testicular phenotype in KitW-v/KitW-v Tg(TSPY) mice. *Biol Reprod* 2010;83(1):20-26

Sheikhzadeh S, Rybczynski M, Habermann C, Bernhardt A, Arslan-Kirchner M, Keyser B, Kaemmerer H, Mir T, Staebler A, Oezdal N, Robinson P, Berger J, Meinertz T, Von Kodolitsch Y. Dural ectasia in individuals with Marfan-like features but exclusion of mutations in the genes FBN1, TGFBR1 and TGFBR2. *Clin Genet* 2010;DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01494.x

Stheneur C, Faivre L, Collod-Beroud G, Gautier E, Binquet C, Bonithon-Kopp C, Claustres M, Child AH, Arbustini E, Ades LC, Francke U, Mayer K, Arslan-Kirchner M, De Paepe A, Chevallier B, Bonnet D, Jondeau G, Boileau C. Prognosis factors in probands with a FBN1 mutation diagnosed before one year. *Pediatr Res* 2011;69(3):265-270

Stuhmann M, Gabriel H, Keeney S. Haemochromatosis [HFE]: clinical utility gene card. *Eur J Hum Genet* 2010;DOI:10.1038/ejhg.2009.245

Wessels K, Bohnhorst B, Luhmer I, Morlot S, Bohring A, Jonasson J, Epplen JT, Gadzicki D, Glaser S, Göhring G, Mälzer M, Hein A, Arslan-Kirchner M, Stuhmann M, Schmidtke J, Pabst B. Novel CHD7 mutations contributing to the mutation spectrum in patients with CHARGE syndrome. *Eur J Med Genet* 2010;53(5):280-285

Übersichtsarbeiten

Schubert S, Schmidtke J. Transgenic Mouse Studies to Understand the Regulation, Expression and Function of the Testis-Specific Protein Y-Encoded (TSPY) Gene. *Genes* 2010;1(2):244-262

Abstracts

2010 wurden 10 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Miller, Konstantin (Prof. Dr. rer. nat.): Herausgeber des European Cytogenetics Association (E.C.A.) Newsletter; Mitglied des International Scientific Advisory Committee (ISAC) of the Cyprus Institute of Neurology and Genetics; Mitglied des Editorial Board des Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology; Gutachter für Eur J Med Genet, Journal of Community Genetics, Cytogenetics and Genome Research, Sexual Development, The Journal of Pediatric Genetics.

Schmidtke, Jörg (Prof. Dr. med.): „Medizinrecht“ (Hrsgb.), „Molecular and Cellular Probes“ (editorial board), „Journal of Community Genetics“ (editor-in-chief).

Schubert, Stephanie (Dr. rer. nat.): Gutachter für „Genes“.

Stuhmann-Spangenberg, Manfred (Prof. Dr. med.): Gutachter für Clinical Genetics, European Journal of Human Genetics, Human Reproduction, Orphanet Journal of Rare Diseases.

Institut für Pathologie

■ Direktor: Prof. Dr. Hans-Heinrich Kreipe

Tel.: 0511 / 532-4500, 4501 • E-Mail: kreipe.hans@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/pathologie.html

Forschungsprofil

Die 3 Forschungsschwerpunkte des Instituts für Pathologie der MHH lassen sich einem Bereich Methodenentwicklung und zwei durch Organsysteme und ihre Erkrankungen definierten Bereichen zuordnen. Der Bereich Methodenentwicklung vereint die spezifische Kompetenz der Pathologie hinsichtlich Gewebezugang, Gewebeasservierung und mikroskopischer Analyse mit neuen Verfahren der biomedizinischen Forschung. Hierzu gehören die Kombination von Lasermikrodissektion komplexer Gewebe mit quantitativer PCR, Low-density-Expressionsarrays, mi-RNA-Array, Methylierungsanalysen, Massenspektrometrie von Peptiden und Matrix-CGH; ferner die In-situ Hybridisierung und die Erzeugung von „Tissue-Arrays“. Kooperationen mit anderen Abteilungen der MHH und in Forschungsverbänden basieren vor allem auf diesen innovativen methodischen Ansätzen der Gewebeanalyse (z.B. Forschergruppen Leberzellkarzinom, Lungentransplantation, Protokollbiopsie-Programm im SFB 738). Die beiden weiteren Bereiche sind durch Organsysteme und ihre Erkrankungen vorgegeben, in denen das Institut eine besondere diagnostische Kompetenz mit Untersuchungen zur Pathogeneseforschung und der klinischen Pathologie verknüpft. Hierzu gehören das Knochenmark (Konsiliarpathologie, Referenzinstitution für die Deutsche CML Studie und andere Therapiestudien) und die Mamma (Konsiliarpathologie, Referent zum Mammakarzinom in der Internationalen Akademie für Pathologie, Referenzpathologie im Mammographie-Screening Programm und im Konsortium erblicher Brustkrebs).

Forschungsprojekte

Molekularpathologie und Phänotypen der myeloproliferativen Neoplasien

Der erste Schritt zur Identifizierung des molekularen Pathomechanismus bei myeloproliferativen Neoplasien (MPN) wurde erstmals 1960 von Nowell und Hungerford bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML) getan. Es handelt sich dabei um eine reziproke Translokation der langen Arme des Chromosoms 9 (im Bereich der Bande 9q34, Region des Abelson (abl) Tyrosinkinase) und des Chromosoms 22 (in der Bande 22q11, Region des breakpoint cluster region (bcr)-Gens). Das resultierende bcr-abl-Fusionsgen entspricht zytogenetisch dem Philadelphia-Chromosom (Ph+) mit einer Translokation t(9;22)(q34q11). Das chimäre BCR-ABL-Onkoprotein ist konstitutiv aktiviert und bewirkt über verschiedene Signaltransduktionswege (z.B. JAK/STAT-Signalweg) eine gesteigerte Zellproliferation und eine verminderte Apoptose innerhalb des aberranten Stammzellklons. In der Gruppe der MPN ist diese BCR-ABL-Aberration spezifisch für die CML, so dass andere chronische MPN-Formen als Philadelphia-Chromosom-negative (Ph-) MPN klassifiziert werden. Die häufigste rekurrente Mutation in der Ph- MPN-Hämatopoese ist die 1849G>T/V617F Mutation der Zytokin-Rezeptor-assoziierten Janus Kinase 2 (JAK2V617F), die sich in >95% der Polycythaemia vera (PV) und ~50% Primärer Myelofibrose (PMF) und Essentieller Thrombozythämie (ET) findet. Andere Mutationen (Thrombopoetin-Rezeptor/MPL, TET oncogene family member 2/TET2, Additional sex combs like 1 (Drosophila)/ASXL1 oder Isocitrate dehydrogenase 1&2/IDH1&2 1 und 2 und andere) finden sich in <10% der JAK2V617F mutierten und unmutierten Patienten. Anders als die Ph+ lassen sich Chromosomenaberrationen nur bei <20% der Ph- MPN nachweisen und sind nicht spezifisch für eine der drei Ph- MPN-Entitäten. Sie können auch sekundär bei Ph+ CML und myelodysplastischen Syndromen (MDS) vorkommen. Die morphologische Besonderheit der Ph- MPN und der Ph+ CML ist die vollständig erhaltene Ausdifferenzierung der Granulopoese/Monopoese und Erythropoese bei Atypien der Megakaryopoese.

Progressive Myelofibrose

Alle MPN haben das Potential eine progressive Myelofibrose auszubilden, wobei das präfibrotische Stadium der PMF das höchste Risiko hat (Abbildung 1). Ähnlich wie bei dem fibrotischen Stadium zeigt sich hierbei eine typische Gruppenlagerung von vergrößerten Megakaryozyten sowie eine prominente Proliferation der Granulopoese. Die wichtigste histomorphologische und klinische Differentialdiagnose der prä-fibrotischen PMF ist die ET. Hier zeigt sich eine prominente Proliferation der Megakaryozyten, während Granulopoese und Erythropoese nicht wesentlich gesteigert sind. Typischerweise zeigt die ET eine isolierte Thrombozytose jedoch kann sich eine isolierte Thrombozytose auch bei der prä-fibrotischen PMF nachweisen lassen. Prognostisch hat die ET hat von allen Ph- MPN das niedrigste Potential in eine myelofibrotische Phase oder eine akute myeloische Leukämie (AML) überzugehen, während die PMF das höchste Risiko aufweist. Die molekularepathologische Grundlage dieser ähnlichen Phänotypen mit unterschiedlichem klinischem Verlauf ist weitgehend unverstanden. Faktoren können etwa eine niedrigere JAK2V617F-Allelfrequenz in der ET-Hämatopoese bzw. ET-Megakaryopoese im Vergleich zur prä-fibrotischen PMF sein. Ein anderer Faktor kann das Auftreten der JAK2V617F-Mutationen in unterschiedlichen Linien sein, z.B. innerhalb der ET-Hämatopoese ausschließlich in der Megakaryopoese.

Schwerpunkte in der Erforschung der Ph- myeloischen Neoplasien

Unsere bisherigen Untersuchungen umfassen drei zentrale Themenkomplexe (siehe Abbildungen 1 und 2):

Genese der progressiven Myelofibrose

Es konnte gezeigt werden, dass die aberrante Proplättchenbildung sowie die Expression von Modulatoren der extrazellulären Matrix und Apoptosefaktoren mit der Myelofibrose in der PMF assoziiert sind.

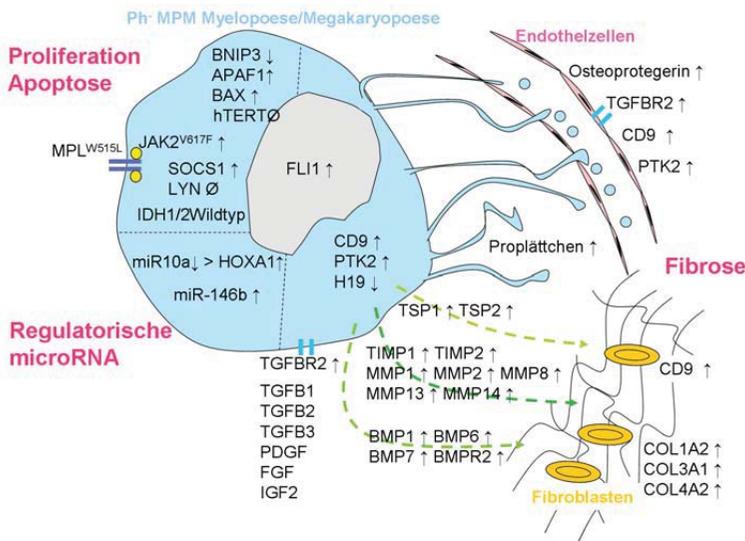


Abb.1: Übersicht der in der Arbeitsgruppe Bock, Hussein und Kreipe erhobenen molekularepathologischen Befunde in Ph- MPN.

Expressionsanalyse von microRNA (nicht-kodierende ~22bp lange RNA Moleküle, die die mRNA-Translation inhibieren und somit die Proteinexpression negativ regulieren können)

- Signifikante Überexpression von miR-146b in Megakaryozyten der prä-fibrotischen Phase der PMF.
- Unterschiedliches Muster des megakaryozytären microRNA-Regulationssystems in ET und PMF.
- Ähnliche microRNA-Profile in Knochenmarkszellen bei familiärer JAK2V617F-positiver PV (Mutter und Tochter).

- Überexpression der miR-221 in PV-Knochenmarkszellen.
- Expressionsanalyse von Hämatopoese-assoziierten microRNA in den MDS/MPN-Entitäten Ph- atypische myeloischen Leukämie (aCML; Überexpression von miR-424) und Ph- chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML; Herunterregulation der miR-10a).
- Aberrantes microRNA-Expressionsprofil in MDS-Knochenmarkszellen und Überexpression der miR-150 in MDS mit assoziierter 5q-Deletion.

Mutations-basierte Klonalitätsanalyse

- Die aberrante Megakaryozyten-Morphologie und Myelofibrose sind nicht per se mit dem Vorliegen der JAK2V617F-Mutation assoziiert, während die V617F-Allele-Last die ET von der PMF unterscheidet.
- Die megakaryopoetische/erythroetische Linie und die granulozytäre Linie können in Ph- MPN neoplastische Subklone darstellen.
- JAK2V617F kann simultan mit der BCR-ABL-Aberration auftreten und induziert einen MPN-Mischtyp bzw. einen CML-Phänotyp mit okkultem Ph- MPN-Kompartiment, welches nach BCR-ABL-Inhibitor-Chemotherapie morphologisch apparent wird.

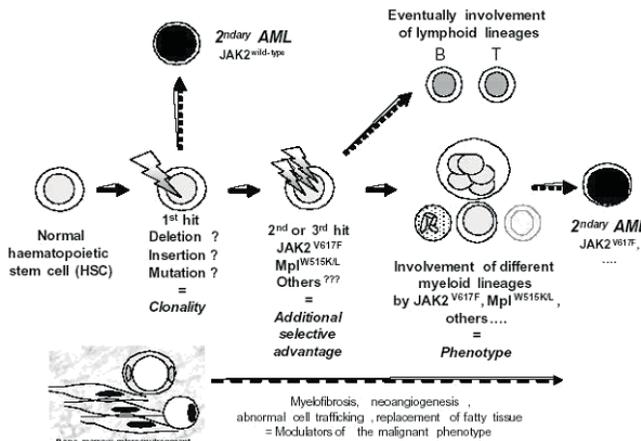


Abb.2: Evolutionsmodell der Progression der Ph- MPN zu einer progressiven Myeofibrose bzw. akuten Leukämie. Primäre, sekundäre und/oder tertiäre Mutationen führen in einer hämatopoietischen Stammzelle zu einer MPN und/oder zu einer akuten blastären Transformation. Mutationen können auf einer sehr primitiven Differenzierungsebene auftreten und dann neben dem MPN-Kompartiment auch Lymphozyten betreffen; ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines lymphoblastischen Phänotyps besteht dabei jedoch nicht. Der maligne Klon interagiert/modelliert das Knochenmarkstroma und kann eine Myelofibrose induzieren (Bock O, Hussein K, Kreipe H. Stem cell defects in Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disorders: a phenotypic and molecular puzzle? Curr Stem Cell Res Ther. 2007;2:253-63.).

■ Projektleitung: Kreipe, H. (Prof. Dr. med.), Bock, O. (Prof. Dr. med.), Hussein, K. (Dr. med.); Kooperationspartner: Schlegelberger, B. (Prof. Dr. med.), Göhring, G. (Dr. med.), Institut für Zell- und Molekularpathologie, MHH

Weitere Forschungsprojekte

Rolle von Podozyten bei der Entstehung der Transplantglomerulopathie.

■ Projektleitung: Becker, J. U. (Dr. med.); Förderung: BMBF, Projekt 51 im IFB/TX

Podozytensatz durch extrarenale Stammzellen.

■ Projektleitung: Becker, J. U. (Dr. med.); Förderung: BMBF, Projekt 52 im IFB/Tx

Rekrutierung und Aktivierung mesenchymaler Zellen in Nierentransplantaten.

■ Projektleitung: Bock, O. (Prof. Dr. med.), Kreipe, H. H. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG im Rahmen des SFB 738, Teilprojekt C5

Identifizierung Apoptose-relevanter Gene in Megakaryozyten der chronischen idiopathischen Myelofibrose.

■ Projektleitung: Bock, O. (Prof. Dr. med.), Kreipe, H. H. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG (Bo 1954/1-1)

Zelltypspezifische microRNA-Profile im humanen Brustdrüsengewebe.

■ Projektleitung: Bockmeyer, C. (Dr. med.), Lehmann, U. (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: HiLF MHH

Experimentelle Pathologie von Tiermodellen humaner Erkrankungen

■ Projektleitung: Büsche, G. (PD Dr. med.); Förderung: DFG (REBIRTH)

Veränderungen im Knochenmark unter Lenalidomid-Therapie myelodysplastischer Syndrome mit del(5q)-Chromosomenanomalie

■ Projektleitung: Büsche, G. (PD Dr. med.); Förderung: GMIHO, Celgene GmbH

p120-Catenin Signaling im lobulären Mammakarzinom

■ Projektleitung: Christgen, M. (Dr. med.), Lehmann, U. (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Deutsche Krebshilfe (10-94354)

Megakaryozytäre microRNA-Expression in chronisch myeloproliferativen Neoplasien

■ Projektleitung: Hussein, K. (Dr. med.), Bock, O. (Prof. Dr. med.), Kreipe, H.H. (Prof. Dr. med.); Förderung: HiLF MHH

Entstehung der Toll-like-Rezeptoren in der systemischen Mastozytose: Eine spezielle Form der neoplastischen Myeloproliferation bzw. MDS/MPN ist die systemische Mastozytose (SM), die durch eine aberrante Proliferation von CD25-positiven spindelzelligen Mastzellinfiltraten und einer Mutation des Stammzellfaktors KIT (KITD816V) charakterisiert ist.

■ Projektleitung: Hussein, K. (Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung, SP10/06

Untersuchung der Anagrelid-Wirkung auf die Molekularpathologie der Megakaryopoese bei ET.

■ Projektleitung: Hussein, K. (Dr. med.); Förderung: DFG, Hu 1818/1-1)

Kontrollbiopsieprogramm nach Leber- und Nierentransplantation.

■ Projektleitung: Kreipe, H. H. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Haller, H. (Prof. Dr. med.), Manns, M.P. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG im Rahmen des SFB 738 (Zentralprojekt Z2)

Referenzpathologie im Kompetenznetzwerk „Akute und Chronische Leukämien“ und im European Leukemia Net (ELNet).

■ Projektleitung: Kreipe, H. H. (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF und EU

Referenzpathologie im Konsortium erblicher Brustkrebs

■ Projektleitung: Kreipe, H. H. (Prof. Dr. med.), Ahrens, P. (Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe (109076)

Rekrutierung von Fibroblasten bei der Bronchiolitis obliterans in Lungentransplantaten.

■ Projektleitung: Länger, F. (Dr. med.), Jonigk, D. (Dr.med.); Förderung: DFG im Rahmen der Klinischen Forschergruppe Lungen-TX

Aberrante DNA-Methylierungsmuster in Knochenmarkzellen präblastärer Myeloproliferationen

■ Projektleitung: Lehmann, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Kreipe, H. H. (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe, (10-1842-Le I)

Aberrante DNA-Methylierung von microRNA-Genen in präneoplastischen Leberzellschädigungen und hepatozellulären Karzinomen

■ Projektleitung: Lehmann, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Kreipe, H. H. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Klinische Forschergruppe KFO-119/TP1, LE 1291/1-1

Zusätzliche prognostische Marker bei C4d-positiver humoraler Abstoßung an ABO-kompatiblen und inkompatiblen Nierentransplantaten

■ Projektleitung: Bröcker, V. (Dr. med.), Becker, J. U. (Dr. med.)

Tumorprogression und Expression von KAI1/CD82 im Mammakarzinom

■ Projektleitung: Christgen, C. (Dr. med.), Krech, T. (Dr. med.)

MicroRNA-Expression in myelodysplastischen Syndromen

■ Projektleitung: Hussein, K. (Dr. med.), Kreipe, H. H. (Prof. Dr. med.)

Zytostatika Resistenz und ABCB1/MDR1 Überexpression in lobulären Mammakarzinomzellen

■ Projektleitung: Krech, T. (Dr.med.), Christgen, M. (Dr. med.)

Epigenetische Instabilität im Mammacarcinom.

■ Projektleitung: Lehmann, U. (Prof. Dr. rer. nat.)

Originalpublikationen

Ahrens P, Kreipe HH. BRCA1- und BRCA2-assoziierte Mammakarzinome. *Pathologe* 2009;(Suppl. 2)207-209

Becker JU, Saez AO, Zerres K, Witzke O, Hoyer PF, Schmid KW, Kribben A, Bergmann C, Nürnberger J. The mTOR pathway is activated in human autosomal-recessive polycystic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2010;33(2):129-138

Bertram A, Broecker V, Lehner F, Schwarz A. Kidney transplantation in a patient with severe adenosine phosphoribosyl transferase deficiency: obstacles and pitfalls. *Transpl Int* 2010;23(9):e56-8

Bisdas T, Bredt M, Pichlmaier M, Aper T, Wilhelmi M, Bisdas S, Haverich A, Teebken OE. Eight-year experience with cryopreserved arterial homografts for the in situ reconstruction of abdominal aortic infections. *J Vasc Surg* 2010;52(2):323-330

Bockmeyer CL, Forstmeier V, Modde F, Lovric S, Claus RA, Schiffer M, Agustian PA, Grothusen C, Grote K, Birschmann I, Theophile K, Kreipe HH, Bröcker V, Becker JU. ADAMTS13-marker of contractile phenotype of arterial smooth muscle cells lost in benign nephrosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;DOI: 10.1093/ndt/gfq604

Brandt D, Volkmann X, Anstätt M, Länger F, Manns MP, Schulze-Osthoff K, Bantel H. Serum biomarkers of cell death for monitoring therapy response of gastrointestinal carcinomas. *Eur J Cancer* 2010;46(8):1464-1473

Bruns F, Janssen S, Laenger F, Döbelstein C, Meyer A. Extramedullary plasmocytoma: a rare case with bifocal manifestation at uncommon sites. *Anticancer Res* 2010;30(5):1779-1781

Burrows N, Resch J, Cowen RL, von Wasielewski R, Hoang-Vu C, West CM, Williams KJ, Brabant G. Expression of hypoxia-inducible factor 1 alpha in thyroid carcinomas. *Endocr Relat Cancer* 2010;17(1):61-72

Capelle HH, Brandis A, Tschan CA, Krauss JK. Treatment of recurrent trigeminal neuralgia due to Teflon granuloma. *J Headache Pain* 2010;11(4):339-344

Chatzikyrkou C, Hamwi I, Clajus C, Becker J, Hafer C, Kielstein JT. Biopsy proven acute interstitial nephritis after treatment with moxifloxacin. *BMC Nephrol* 2010;11:19

Christgen M, Geffers R, Ballmaier M, Christgen H, Poczkaj J, Krech T, Kreipe H, Lehmann U. Down-regulation 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

Ernst D, Bange FC, Rana A, Baerlecken N, Puls F, Schmidt RE, Stoll M. Tuberkuloseaktivierung mit Mycobacterium-ovis-Infektion der Mundschleimhaut unter Immunsuppression. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135(23):1179-1181

- Goldbecker A, Tountopoulou A, Wurster U, Donnerstag F, Brandis A, Bonnemann C, Weissenborn K. Spontaneous recovery from progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with non-active sarcoidosis. *Int J Infect Dis* 2010;14 Suppl 3:e313-6
- Gösling T, Probst C, Länger F, Rosenthal H, Brunner U, Krettek C. Diagnostik und Therapie primärer Knochentumoren. *Chirurg* 2010;81(7):657-678, quiz 679-680
- Gräntzdörffer I, Yumlu S, Gioeva Z, von Wasielewski R, Ebert MP, Röcken C. Comparison of different tissue sampling methods for protein extraction from formalin-fixed and paraffin-embedded tissue specimens. *Exp Mol Pathol* 2010;88(1):190-196
- Hesse E, Kluge G, Atfi A, Correa D, Haasper C, Berding G, Shin HO, Viering J, Langer F, Vogt PM, Krettek C, Jagodzinski M. Repair of a segmental long bone defect in human by implantation of a novel multiple disc graft. *Bone* 2010;46(5):1457-1463
- Hong B, Hermann EJ, Hollwitz B, Klein R, Agarajan A, Krauss JK. Primary meningeal sarcoma with leiomyoblastic differentiation complicating pregnancy. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112(6):516-519
- Hong B, Nakamura M, Brandis A, Becker H, Krauss JK. Spinal metastasis of papillary tumor of the pineal region. *Clin Neurol Neurosurg* 2011;113(3):235-238
- Hussein K, Engelhardt BM, Kreipe H, Bock O. IDH mutation analysis is not suitable for the routine molecular diagnostic algorithm in myeloproliferative and myelodysplastic neoplasms. *Blood* 2010;116(23):5073-5074
- Hussein K, Steinemann D, Scholz H, Menkhaus R, Feist H, Kreipe H. Array-CGH and quantitative PCR genetic analysis in a case with bilateral hypoplasia of pulmonary arteries and lungs and simultaneous unilateral renal agenesis. *Int J Clin Exp Pathol* 2010;3(7):723-729
- Hussein K, Theophile K, Büsche G, Schlegelberger B, Göhring G, Kreipe H, Bock O. Aberrant microRNA expression pattern in myelodysplastic bone marrow cells. *Leuk Res* 2010;34(9):1169-1174
- Jaroszewicz J, Serrano BC, Wursthorn K, Deterding K, Schlue J, Raupach R, Flisiak R, Bock CT, Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective. *J Hepatol* 2010;52(4):514-522
- Jonigk D, Theophile K, Hussein K, Bock O, Lehmann U, Bockmeyer CL, Gottlieb J, Fischer S, Simon A, Welte T, Maegel L, Kreipe H, Laenger F. Obliterative airway remodelling in transplanted and non-transplanted lungs. *Virchows Arch* 2010;457(3):369-380
- Kanzelmeyer NK, Ahlenstiel T, Drube J, Froede K, Kreuzer M, Broecker V, Ehrich JH, Melk A, Pape L. Protocol biopsy-driven interventions after pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2010;14(8):1012-1018
- Krech T, Thiede M, Hilgenberg E, Schäfer R, Jürchott K. Characterization of AKT independent effects of the synthetic AKT inhibitors SH-5 and SH-6 using an integrated approach combining transcriptomic profiling and signaling pathway perturbations. *BMC Cancer* 2010;10:287
- Kümpers P, Nickel N, Lukas A, Golpon H, Westerkamp V, Olsson KM, Jonigk D, Maegel L, Bockmeyer CL, David S, Hoepfer MM. Circulating angiotensin II in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010;31(18):2291-2300
- Lehmann U, Streichert T, Otto B, Albat C, Hasemeier B, Christgen H, Schipper E, Hille U, Kreipe HH, Länger F. Identification of differentially expressed microRNAs in human male breast cancer. *BMC Cancer* 2010;10:109
- Lorenzen JM, Krauter J, Länger F, Haller H, Gwinner W. Necrotizing fasciitis and acute kidney injury in a patient with acute myelogenous leukemia-case presentation and review of the literature. *Ann Hematol* 2011;90(2):235-238
- Mohammad-Khani S, Otremba B, Klein R, Capelle HH, Logemann F, Bange FC, Schmidt RE, Stoll M. A Fatal Case of AIDS-defining Meningoencephalitis by C. neoformans, Sensitive to Antifungal Therapy. *Eur J Med Res* 2010;15(11):504-506
- Müller-Deile Janina, Bröcker Verena, Grünwald Viktor, Hiss Marcus, Bertram Anna, Kubicka Stefan, Ganser Arnold, Haller Hermann, Schiffer Mario. Renal side effects of VEGF-blocking therapy. *NDT Plus* 2010;3(2):172-175
- Muth M, Büsche G, Bock O, Hussein K, Kreipe H. Aberrant proplatelet formation in chronic myeloproliferative neoplasms. *Leuk Res* 2010;34(11):1424-1429
- Muth M, Theophile K, Hussein K, Jacobi C, Kreipe H, Bock O. „Hypoxia-induced down-regulation of microRNA-449a/b impairs control over targeted SERPINE1 (PAI-1) mRNA - a mechanism involved in SERPINE1 (PAI-1) overexpression“. *J Transl Med* 2010;8:33
- Reich A, Maj J, Schlue J, Kreipe HH, Mazur G. Primary cutaneous peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma, not otherwise specified, with cytotoxic features. *Int J Dermatol* 2010;49(8):967-969
- Schwarz A, Haller H, Schmitt R, Schiffer M, Koenecke C, Strassburg C, Lehner F, Gottlieb J, Bara C, Becker JU, Broecker V. Biopsy-diagnosed renal disease in patients after transplantation of other organs and tissues. *Am J Transplant* 2010;10(9):2017-2025
- Sis B, Mengel M, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, Solez K, Baldwin W M 3rd, Bracamonte ER, Broecker V, Cosio F, Demetris AJ, Drachenberg C, Einecke G, Gloor J, Glotz D, Kraus E, Legendre C, Liapis H, Mannon RB, Nankivell BJ, Nickleleit V, Papadimitriou JC, Randhawa P, Regele H, Renaudin K, Rodriguez ER, Seron D, Seshan S, Suthanthiran M, Wasowska BA, Zachary A, Zeevi A. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant* 2010;10(3):464-471
- Soergel P, Loehr-Schulz R, Hillemanns M, Landwehr S, Makowski L, Hillemanns P. Effects of photodynamic therapy using topical applied hexylaminolevulinat and methylaminolevulinat upon the integrity of cervical epithelium. *Lasers Surg Med* 2010;42(9):624-630
- Tossidou I, Teng B, Menne J, Shushakova N, Park JK, Becker JU, Modde F, Leitges M, Haller H, Schiffer M. Podocytic PKC-alpha is regulated in murine and human diabetes and mediates nephric endocytosis. *PLoS One* 2010;5(4):e10185

Traeder J, Jonigk D, Feist H, Bröcker V, Länger F, Kreipe H, Hussein K. Pathological characteristics of a series of rare chronic histiocytic intervillitis of the placenta. *Placenta* 2010;31(12):1116-1119

Tränkenschuh W, Puls F, Christgen M, Albat C, Heim A, Poczka J, Fleming P, Kreipe H, Lehmann U. Frequent and distinct aberrations of DNA methylation patterns in fibrolamellar carcinoma of the liver. *PLoS One* 2010;5(10):e13688

Waalkes S, Atschekzei F, Kramer MW, Hennenlotter J, Vetter G, Becker JU, Stenzl A, Merseburger AS, Schrader AJ, Kuczyk MA, Serth J. Fibronectin 1 mRNA expression correlates with advanced disease in renal cancer. *BMC Cancer* 2010;10:503

Worthmann K, Peters I, Kümpers P, Saleem M, Becker JU, Agustian PA, Achenbach J, Haller H, Schiffer M. Urinary excretion of IGFBP-1 and -3 correlates with disease activity and differentiates focal segmental glomerulosclerosis and minimal change disease. *Growth Factors* 2010;28(2):129-138

Übersichtsarbeiten

Bachmann O, Langer F, Rademacher J. Pulmonale Manifestation chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. *Internist (Berl)* 2010;51 Suppl 1:264-268

Baumann U, Puls F. Steatosis hepatis - Für den Kinderarzt von Bedeutung? *Monatsschr Kinderheilkd* 2010;158(11):1070-1076

Claus RA, Bockmeyer CL, Sossdorf M, Lösche W. The balance between von-Willebrand factor and its cleaving protease ADAMTS13: biomarker in systemic inflammation and development of organ failure? *Curr Mol Med* 2010;10(2):236-248

Grotz W, Baba HA, Becker JU, Baumgärtel MW. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: an interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106(46):756-763

Kreipe HH, Ahrens P, Christgen M, Lehmann U, Länger F. Jenseits von Staging, Typing und Grading. Herausforderungen und Perspektiven für die Tumorpathologie der Mamma. *Pathologie* 2010;31(1):54-59

Lehmann U. DNA-Methylierung. Von der Grundlagenforschung zur Routinediagnostik DNA methylation. *Pathologie* 2010;31 Suppl 2:274-279

Pischke S, Potthoff A, Hauröder B, Schlué J, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H. Hepatitis E: Eine Infektionskrankheit erlebt einen Bedeutungswechsel. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135(22):1129-1133

Rüschoff J, Dietel M, Baretton G, Arbogast S, Walch A, Monges G, Chenard MP, Penault-Llorca F, Nagelmeier I, Schlake W, Höfler H, Kreipe HH. HER2 diagnostics in gastric cancer-guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. *Virchows Arch* 2010;457(3):299-307

Rüschoff J, Nagelmeier I, Baretton G, Dietel M, Höfler H, Schildhaus HU, Buttner R, Schlake W, Stoss O, Kreipe HH. Her2 testing in gastric cancer. What is different in comparison to breast cancer? *Pathologie* 2010;31(3):208-217

Buchbeiträge, Monografien

Lehmann U. MicroRNA-profiling in formalin-fixed paraffin-embedded specimens. *United States*; 2010. S.113-125

Streichert T, Otto B, Lehmann U. MicroRNA profiling using fluorescence-labeled beads: data acquisition and processing. *United States*; 2011. S.253-268

Walther P, Wang L, Liessem S, Frascaroli G. Viral infection of cells in culture-approaches for electron microscopy. *United States: Elsevier Inc*, 2010. S.603-618

Abstracts

2010 wurden 35 Abstracts publiziert.

Promotionen

Frye, Bernd (Dr. med.): Vaskularisation im Knochenmark unter Imatinib-Therapie der chronischen myeloischen Leukämie.

Albat, Cord (Dr. rer. nat.): Aberrante DNA-Methylierung von microRNA-Genen in präneoplastischen Leberzellschädigungen und hepatozellulären Karzinomen (LU Hannover)

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Becker, J. U. (Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: *Kidney International, Journal of Pathology, Der Pathologe*.

Bock, O. (Prof. Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: *American Journal of Pathology, Haematologica, Leukemia, Cancer Letters*.

Büsche, G. (Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: *Leukemia, Annals of Haematology*.

Christgen, M. (Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: *Clinical and Experimental Research*.

Hussein, K. (Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: *Journal of Cellular and Molecular Medicine*.

Kreipe, H. H. (Prof. Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: *Journal of Clinical Pathology, Clinical Cancer Research, Journal of Pathology, Pathology - Research and Practice, International Journal of Cancer, Annals of Hematology, Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, Virchows Archive, Pathobiology Gutachter für Drittmittelgeber: Deutsche Forschungsgemeinschaft, Deutsche Krebshilfe, Sander-Stiftung, National Health Service (NHS/UK), Leukemia Research Fund (UK)*.

Lehmann-Mühlenhoff, U. (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter für Fachzeitschriften: *Blood, BioTechniques, Springer-Verlag, BMC Biotechnology, BMC Cancer, BMC Biology, BMC Research Notes (2x), Cell Proliferation, Clinical Epigenetics, Neoplasia (2x), Pathobiology Gutachter für Drittmittelgeber: Deutsche Krebshilfe*.

Institut für Rechtsmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Michael Klitschar

Tel.: 0511 / 532-4570 • E-Mail: rechtsmedizin@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/rechtsmedizin.html

Forschungsprofil

Der Bereich Forensische Toxikologie befaßt sich unter anderem mit der Etablierung und Entwicklung neuer Analyseverfahren für toxikologisch relevante Substanzen sowie mit der Überprüfung bzw. Erweiterung erprobter Methoden der „general-unknown“-Analytik hinsichtlich ihrer Eignung für die Erfassung von neu auf dem Arzneimittelmarkt kommenden Wirkstoffen bzw. deren Metabolite aber auch von sog. neuen Designerdrogen, wie sie aktuell die synthetischen Cannabinoide („Spice“, „Lava“) darstellen. Diese beinhaltet sowohl die Präanalytik als auch die Optimierung der Extraktionsverfahren.

Ein Schwerpunkt ist die Kopplung Flüssigchromatographie-Tandemmassenspektrometrie, die es ermöglicht, hochsensitive Multimethoden („target-compound“-Analysen) auf bestimmte Substanzklassen, zum Teil bei stark vereinfachter Probenvorbereitung, aufzubauen. Darüber hinaus soll durch die systematische kasuistische Aufarbeitung von Vergiftungs- bzw. Missbrauchsfällen, die für die Bewertung ähnlicher Fälle verfügbare Datenbasis, zu der insbesondere auch Organkonzentrationen gehören, verbessert und ausgebaut werden.

Zur Verbesserung des effizienten Kinderschutzes in Niedersachsen bietet das Institut für Rechtsmedizin mit dem „Projekt Kinderschutz“ niedergelassenen und klinischen Ärztinnen und Ärzten ein spezialisiertes Angebot für eine niederschwellige fachlich fundierte Beratung bei vermuteter Kindesmisshandlung und Verdacht auf sexuellen Missbrauch. In diesem Zusammenhang werden zur Erleichterung der Inanspruchnahme rechtsmedizinischen Expertenwissens in Kooperation mit der Kassenärztlichen Vereinigung Niedersachsen (KVN) rechtsmedizinische Telekonsile „Forensikon“ angeboten. Daraus entspringende Leistungen und Fragestellungen werden einer gründlichen Evaluation unterzogen.

Ein Schwerpunkt der histologischen Untersuchungen der Abteilung bilden Altersbestimmungen von Verletzungen und Myokardinfarkten. Die diesbezügliche wissenschaftliche Forschung unserer Abteilung beschäftigt sich mit ergänzenden Aussagemöglichkeiten durch Einsatz von immunhistochemischen Methoden oder Apoptosemarkern. In Zusammenarbeit mit dem anatomischen Institut der MHH werden außerdem postmortale Sepsismarker analysiert.

Der Bereich DNA-Analyse hat die stete Verbesserung der methodischen und biostatistischen Sicherheit gängiger und neuer DNA-Polymorphismen in der forensischen spurenkundlichen und abstammungskundlichen Anwendung als übergeordnetes Forschungsziel.

Forschungsprojekte

Marker für eine akute Hypoxie - Eine immunhistochemische Untersuchung der Purkinje-Zellen im Kleinhirn

Im Institut für Rechtsmedizin werden Hypoxie-bedingte Veränderungen am Gehirn im Rahmen von histologischen Untersuchungen ausgewertet. Besonders die Purkinje-Zellen des Kleinhirns reagieren dabei sehr vulnerabel auf Sauerstoffmangel. In Tiermodellen wurde eine Abnahme des in den Purkinje-Zellen in hoher Konzentration vorkommenden Calbindin-D bei Hypoxiezuständen beschrieben (Katsetos et al. 2001, Pae et al. 2005).

Im hier beschriebenen Projekt wurden Kleinhirnproben von akuten Hypoxietodesfällen (Ertrinkungs- und Erstickungstodesfälle) (n= 52), die in den Jahren 2007 und 2008 im Institut für Rechtsmedizin der Medizinischen Hochschule Hannover obduziert worden sind, bezüglich einer Calbindin-Expression immunhistochemisch untersucht. Als Kontrollen

dienten gleichermaßen untersuchte Kleinhirnproben von plötzlichen Herztodes- (n=60) und Trauma-Todesfällen (n=38) mit kurzer Überlebenszeit.

Die Untersuchung sollte prüfen, ob sich Calbindin als Marker für eine akute Hypoxie eignet.

Die Kleinhirnproben der zu untersuchenden Gruppen wurden mit dem Antikörper Anti-Calbindin-D28k angefärbt. Für die Graduierung der Calbindin-Expression wurde ein semiquantitatives Einteilungsschema mit den Stufen schwach, mittel und stark gefärbt verwendet (Abb. 1-3).

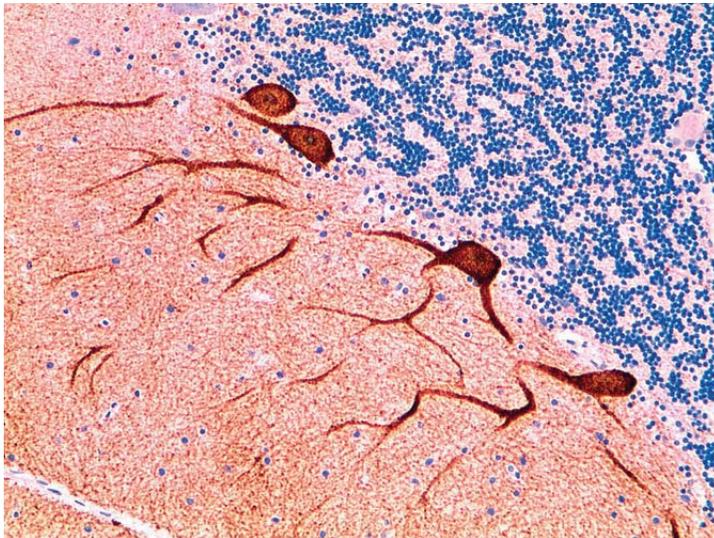


Abb. 1: Starke immunhistochemische Färbung mit dem Antikörper Anti-Calbindin-D28k.

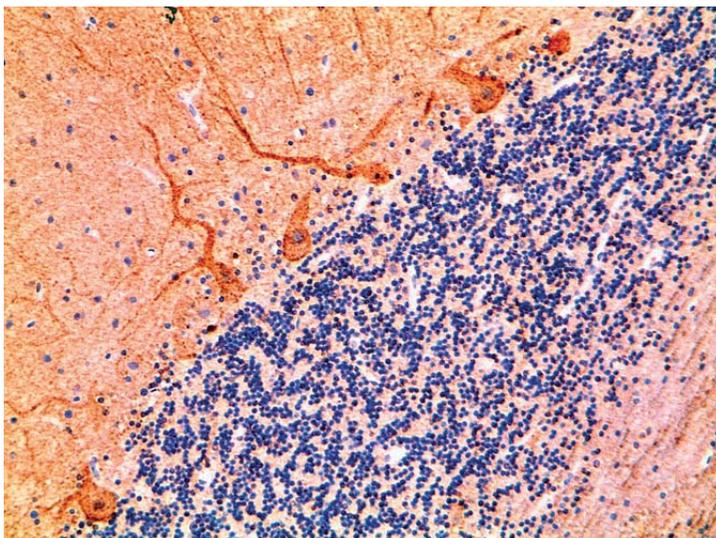


Abb. 2: Mittlere immunhistochemische Färbung mit dem Antikörper Anti-Calbindin-D28k.

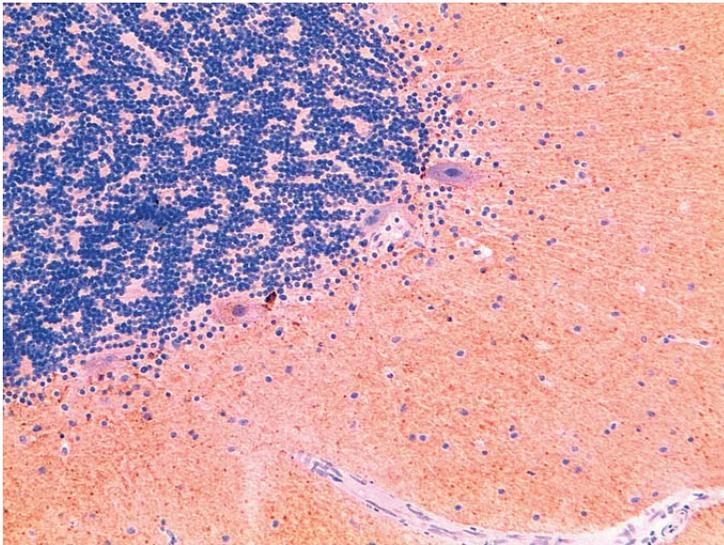


Abb. 3: Schwache immunhistochemische Färbung mit dem Antikörper Anti-Calbindin-D28k.

Im Ergebnis fand sich eine statistisch signifikante ($p < 0.05$) Abnahme der Calbindin-Expression in den Purkinje-Zellen der Ertrinkungs- und Erstickungstodesfälle, verglichen mit den Kontrollgruppen (Abb. 4 und 5).

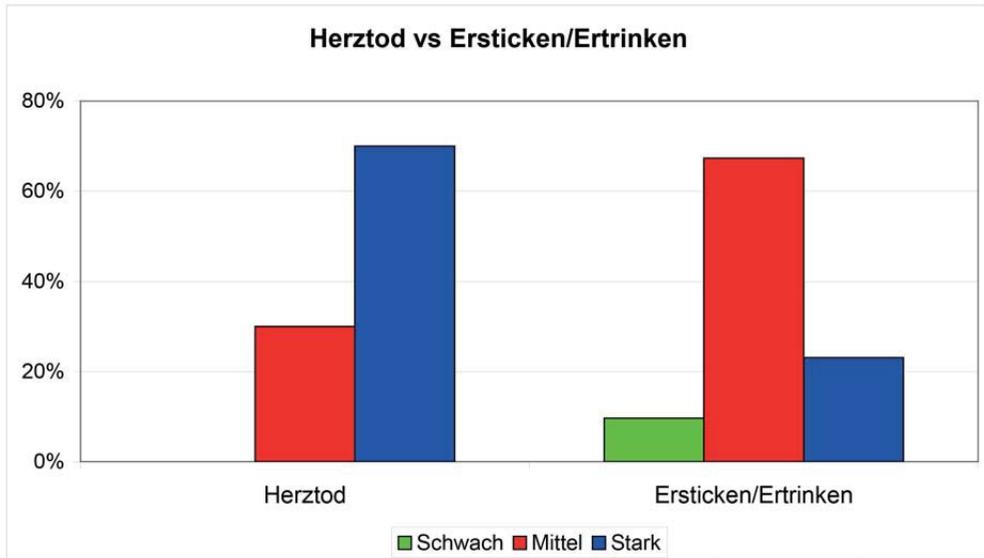


Abb. 4: Starke, mittlere und schwache immunhistochemische Calbindin-Expression in der akuten Hypoxiegruppe verglichen mit den plötzlichen Herztodesfällen mit statistisch signifikanter ($p < 0.001$) Abnahme der Calbindin-Expression bei den Ertrinkungs- und Erstickungstodesfällen.

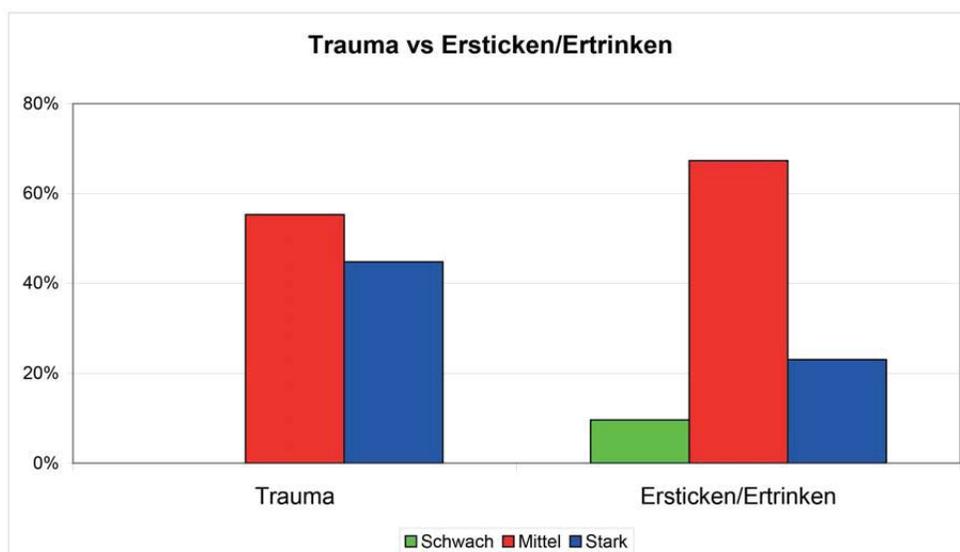


Abb. 5: Starke, mittlere und schwache immunhistochemische Calbindin-Expression in der akuten Hypoxiegruppe verglichen mit den Traumafällen mit statistisch signifikanter ($p < 0.05$) Abnahme der Calbindin-Expression bei den Ertrinkungs- und Erstickungstodesfälle.

Zusammenfassend zeigte sich somit eine statistisch signifikante ($p < 0.05$) Abnahme der Calbindin-Expression in den Purkinje-Zellen der akuten Hypoxietodesfälle, verglichen mit den Kontrollgruppen. Die Signifikanz der Werte ergibt sich dabei durch die Mittelung der Werte der einzelnen Gruppen, was dazu führen kann, dass einzelne Fälle eventuell keiner genauen Graduierung zugeordnet werden können. Probleme bei der Interpretation der Färbeargebnisse können eventuell dadurch auftreten, dass die Expression des Calbindins in den Purkinje-Zellen nur abnimmt und nicht völlig verschwindet. Calbindin stellt somit zwar keinen perfekten Marker einer akuten Hypoxie dar, der Nachweis der Abnahme der Calbindin-Expression in den Purkinje-Zellen kann die Diagnose einer akuten Hypoxie jedoch untermauern. Fortgesetzt wird das Projekt durch die Untersuchung weiterer möglicher Hypoxiemarker (VEGF und HIF-1 α).

■ Projektleitung: Bode-Jänisch, Stefanie (Dr. med.), Fieguth, Armin (PD Dr. med.)

Weitere Forschungsprojekte

Projekt Kinderschutz in Niedersachsen

■ Projektleitung: Debertin, Anette Solveig (PD Dr. med.), Klintschar, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: Gesellschaft der Freunde der MHH, Land Niedersachsen

Wissenschaftliche Evaluation einer Aufklärungskampagne zum Shaken Baby Syndrome

■ Projektleitung: Debertin, Anette S. (PD Dr. med.), Bartels, Dorothee B. (Dr. rer.biol. hum.), Epidemiologie, Brinkhaus, Maria-Jantje, Perinatale Infektionsepidemiologie, Dammann, Christiane E. (PD Dr. med.), Pädiatrische Pneumologie; Kooperationspartner: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.), Kramer, Silke, Epidemiologie; Förderung: Sponsoren aus Stiftungen und Industrie

Genetik und Neuropathologie des Plötzlichen Kindstodes

■ Projektleitung: Klintschar, Michael (Prof. Dr. med.), Rothämel, Thomas (Dr. med.); Kooperationspartner: Manzke, Till (Dr. rer. nat. Dr. med.), Neuro- u. Sinnesphysiologie Uni Göttingen

Postmortale Anwendbarkeit von Sepsistests

■ Projektleitung: Bode-Jänisch, Stefanie (Dr. med.), Debertin, Anette Solveig (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Tschernig, Thomas (Prof. Dr. med.), Anatomie Universitätsklinikum Saarland; Bange, Franz (Prof. Dr. med.), Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

Akute Hypoxie-induzierte Veränderungen in der Herzmuskulatur - Eine immunhistochemische Untersuchung

■ Projektleitung: Bode-Jänisch, Stefanie (Dr. med.), Fieguth, Armin (PD Dr. med.)

Untersuchungen zum Massenspektroskopischen Nachweis von Thevetia-Glykosiden

■ Projektleitung: Teske, Jörg (Dr. rer.nat. Dipl. Chem.), Weller, Jens Peter (Dr. rer.nat. Dipl. Chem.); Kooperationspartner: Kohls S., Scholz-Böttcher B., Rullkötter J., Carl v. Ossietzky Universität Oldenburg

Nachweis, Ausscheidung und Epidemiologie synthetischer Cannabinoide in sogenannten „Spice“-Räuchermischungen

■ Projektleitung: Teske, Jörg (Dr. rer.nat. Dipl. Chem.), Weller, Jens Peter (Dr. rer.nat. Dipl. Chem.), Rothämel, Thomas (Dr. med.), Schulz, Yvonne (Dr. med.), Fieguth, Armin (PD Dr. med.)

Originalpublikationen

Breitmeier D, Schulz M, Schulz Y, Günther D, Fieguth A, Albrecht K. Ertrinkungstod-eine systematische retrospektive Untersuchung. Arch Kriminol 2010;226(3-4):107-118

Ettinger M, Haasper C, Hankemeier S, Hurschler C, Breitmeier D, Krettek C, Jagodzinski M. Biomechanical characterization of double-bundle femoral press-fit fixation techniques. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2011;19(3):363-371

Germerott T, Jaenisch S, Hatch G, Albrecht UV, Guenther D. Planned complex suicide: Self-strangulation and plaster ingestion. Forensic Sci Int 2010;202(1-3):e35-e37

Germerott T, Jänisch S, Tröger HD, Günther D. Homizid durch Pfeil und Bogen. Arch Kriminol 2010;225(5-6):181-187

Hadamitzky C, Spohr H, Debertin AS, Guddat S, Tsokos M, Pabst R. Age-dependent histoarchitectural changes in human lymph nodes: an underestimated process with clinical relevance? J Anat 2010;216(5):556-562

Hagemeier L, Graf K, Chaberny IF, Madea B. Aerogene Streptokokkeninfektion während der Obduktion? Rechtsmedizin 2010;DOI: 10.1007/s00194-010-0720-2

Hagemeier L, Schyma C, Zillhardt H, Noeker M, Bieber T, Madea B. Gardner-Diamond Syndrome - a rare differential diagnosis of child abuse. Br J Dermatol 2011;164(3):672-673

Jagodzinski M, Ettinger M, Haasper C, Hankemeier S, Breitmeier D, Hurschler C, Krettek C. Biomechanische Analyse der Press-fit-Fixierung von Kreuzbandtransplantaten. Unfallchirurg 2010;113(7):532-539

Jänisch S, Börnsen J, Turmanov N, Albrecht UV, Günther D, Fieguth A. Der nicht erkannte Myokardinfarkt. Dtsch Med Wochenschr 2010;135(49):2451-2455

Jänisch S, Günther D, Fieguth A, Bange FC, Schmidt A, Debertin AS. Postmortaler Nachweis von Clostridien-Fäulnisbakterien oder Infektionskeime? Arch Kriminol 2010;225(3-4):99-108

Jänisch S, Heine J, Günther D, Germerott T. Untersuchungsergebnisse nach überlebter Gewalt einwirkung gegen den Hals. Arch Kriminol 2010;226(3-4):73-82

Jänisch S, Meyer H, Germerott T, Albrecht UV, Schulz Y, Debertin AS. Analysis of clinical forensic examination reports on sexual assault. Int J Legal Med 2010;124(3):227-235

Jänisch S, Meyer H, Germerott T, Schulz Y, Albrecht UV, Schmidt A, Debertin AS. Analyse der Untersuchungsergebnisse bei sexuellem Kindesmissbrauch. Arch Kriminol 2010;225(1-2):18-27

Jänisch S, Schmidt A, Günther D, Fieguth A, Debertin AS. Plazentabefunde bei perinatalen Todesfällen. Arch Kriminol 2010;225(5-6):159-166

Jänisch S, Turmanov N, Albrecht UV, Fieguth A, Günther D. Aneurysma dissecans - keine so seltene Erkrankung. Med Klin (Munich) 2010;105(12):871-875

Klintschar M, Heimbald C. Questionable association between a monoamine oxidase A promoter polymorphism and sudden infant death syndrome. Neurogenetics 2010;11(3):367-368

Schlaud M, Dreier M, Debertin AS, Jachau K, Heide S, Giebe B, Spherhake JP, Poets CF, Kleemann WJ. The German case-control scene investigation study on SIDS: epidemiological approach and main results. Int J Legal Med 2010;124(1):19-26

Setty P, Hammes J, Rothämel T, Vladimirova V, Kramm CM, Pietsch T, Waha A. A pyrosequencing-based assay for the rapid detection of IDH1 mutations in clinical samples. J Mol Diagn 2010;12(6):750-756

Teske J, Weller JP, Fieguth A, Rothämel T, Schulz Y, Tröger HD. Sensitive and rapid quantification of the cannabinoid receptor agonist naphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)methanone (JWH-018) in human serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010;878(27):2659-2663

Wedegaertner F, Al-Warith H, Hillemacher T, Te Wildt BT, Schneider U, Bleich S, Breitmeier D. Motives for khat use and abstinence in Yemen - a gender perspective. *BMC Public Health* 2010;10(1):735

Wiegand P, Heimbold C, Klein R, Immel U, Stiller D, Klintschar M. Transfer of biological stains from different surfaces. *Int J Legal Med* 2010;DOI: 10.1007/s00414-010-0424-x

Witt L, Osthaus WA, Lücke T, Jüttner B, Teich N, Jänisch S, Debertin AS, Sumpelmann R. Safety of glucose-containing solutions during accidental hyperinfusion in piglets. *Br J Anaesth* 2010;105(5):635-639

Buchbeiträge, Monografien

Rebe T, Netz-Piepenbrink S, Johansson U, Bader M, Wrbitzky R. Verkehrsabhängige Katecholaminausscheidungen im Urin von Motorradfahrern. In: Griefahn B, Golka K, Hengstler JG, Bolt HM. [Hrsg.]: Dokumentationsband zur 50. Wissenschaftlichen Jahrestagung (16. - 19. Juni 2010) der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. Aachen: DGAU, 2010. S.118-121

Abstracts

2010 wurden 24 Abstracts publiziert.

Promotionen

Bludau-Mysegades, Petra (Dr. med.): Evaluation einer Genotypisierung der ABO-Blutgruppe mittels allelspezifischer PCR.

Wissenschaftspreise

Albrecht, Urs-Vito (Dr. med.): Karl Storz Telemedizinpreis.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Klintschar, Michael (Prof. Dr. med.): Schatzmeister der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin Wissenschaftlicher Beirat Rechtsmedizin.

Rothämel, Thomas (Dr. med.): Mitglied der Spurenkommission der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin.

Teske, Jörg (Dr. rer.nat. Dipl. Chem.): Mitglied des Arbeitskreises Alkoholkonsum und Nachtrunk der GTFCh Mitglied des Arbeitskreises Extraktion der GTFCh.

Weller, Jens Peter (Dr. rer.nat. Dipl. Chem.): Mitglied des Arbeitskreises Extraktion der GTFCh.

Debertin, Anette S. (PD Dr. med.): Mitglied der Arbeitskreise Klinische Rechtsmedizin und Forensisch-pädiatrische Diagnostik.

Institut für Zell- und Molekularpathologie

■ Direktor: Prof. Dr. Brigitte Schlegelberger

Tel.: 0511 / 532-4522 • E-Mail: schlegelberger.brigitte@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/zellpathologie.html

Forschungsprofil

In den letzten 10 Jahren seit seiner Gründung hat sich das Institut für Zell- und Molekularpathologie zu einem renommierten tumorgenetischen Zentrum etabliert. Der Schwerpunkt des Instituts liegt dabei auf der Untersuchung genetischer Veränderungen, die zur Entstehung von sporadischen und erblichen Krebserkrankungen führen. Von zentralem wissenschaftlichem Interesse ist die Aufklärung der Mechanismen, die zur chromosomalen Instabilität in Krebserkrankungen führen. Wir möchten verstehen, wie diese Veränderungen zum Auftreten und zum Fortschreiten dieser Erkrankungen beitragen und Ansatzpunkte für neue Therapieansätze finden. Als Referenzlabor für nationale und internationale multizentrische prospektive Therapiestudien führen wir die zytogenetische und molekulare Diagnostik mit der Untersuchung von jährlich mehreren tausend Blut- und Knochenmarkproben von Leukämiepatienten durch. Das Institut für Zell- und Molekularpathologie ist in die Deutsche Krebshilfe-Konsortien „Hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom“ und „Erblicher Darmkrebs“ integriert. Es werden tumorgenetische Beratungen, Diagnostik und Betreuung für eine stetig wachsende Zahl von ratsuchenden Familien mit erblichen Krebserkrankungen durchgeführt. Im Exzellenzcluster Rebirth ist unsere Aufgabe, in Kooperation mit verschiedenen Rebirth-Arbeitsgruppen, das Risiko einer malignen Entartung bei der Generierung und Propagierung von Stammzellen für das Tissue Engineering und für die Gentherapie abzuschätzen. Dazu erfolgen zytogenetische Untersuchung und Überwachung z.B. von reprogrammierten Stammzellen, in vitro- und in vivo-Modellen nach retroviralem Gentransfer, transgenen Modellen aber auch Hybriden aus Zellfusionen unterschiedlicher Spezies. Für die zytogenetischen und molekulargenetischen Untersuchungen ist im Institut ein umfangreiches methodisches Spektrum etabliert. Im Vordergrund stehen hierbei Chip-basierte Techniken wie die Array-CGH zur Identifizierung genomischer Imbalancen oder Mikroarray-Analysen, die einen genomweiten Einblick in die Regulation von Genen ermöglichen. Desweiteren stehen uns Methoden der klinischen Proteomics wie der Flüssigkeitschromatographie-gestützten Massenspektrometrie zur Untersuchung krankheitsspezifischer Proteinprofile zur Verfügung. Insbesondere zur Identifizierung chromosomaler Veränderungen in murinen Modellen stellen die spektrale Karyotypisierung (SKY) und die Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung (FISH/ mFISH) wichtige Techniken im Institut dar, die auch in Kooperationsprojekten häufig nachgefragt werden.

Forschungsprojekte

Familiäre Leukämien am Beispiel der familial platelet disorder with propensity to myeloid malignancies (FPDMM)

Familiäre Leukämien am Beispiel der familial platelet disorder with propensity to myeloid malignancies (FPDMM) Neben sporadisch auftretenden malignen Erkrankungen des blutbildenden Systems, gibt es zunehmende Erkenntnisse über angeborene genetische Veränderungen, die zur Entwicklung von Leukämien und/oder Lymphomen prädisponieren. Hierbei unterscheidet man reine familiäre Leukämien von Leukämien beziehungsweise Lymphomen, die im Rahmen syndromaler Erkrankungen auftreten oder Teil des Tumorspektrums so genannter Tumorprädispositionssyndromen sind. Ein Beispiel dafür ist das so genannte constitutional mismatch repair deficiency syndrome (MIM #276300), das unter anderem mit einem erhöhten Risiko für T-Zell-Lymphome, für akute lymphatische Leukämien (ALL) und andere Krebserkrankungen einhergeht (1). Bei dieser Erkrankung werden Mutationen in Genen, die Fehler bei der DNA-

Replikation korrigieren, von beiden Eltern an die Kinder vererbt. Die Identifizierung von Mutationen ist für betroffene Kinder und ihre Familien sinnvoll, da durch effektive Früherkennungsprogramme die Mortalität gesenkt werden kann.

Die familiäre Plättchenerkrankung mit Neigung zu myeloischen Neoplasien (FPDMM, familial platelet disorder with propensity to myeloid malignancies, MIM #601399) zählt zu den seltenen reinen familiären Leukämien. Die genetische Grundlage dieser Erkrankung kann eine angeborene Mutation oder Deletion des runt-related transcription factor 1 (RUNX1) Gens sein, das auf dem langen Arm von Chromosom 21 lokalisiert ist. Betroffene dieser autosomal-dominant vererbten Erkrankung haben ein deutlich erhöhtes Risiko, ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) oder eine akute myeloische Leukämie (AML) zu entwickeln. Bis heute sind weltweit weniger als vierzig betroffene Familien bekannt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Dunkelziffer der Erkrankungen relativ hoch ist. In einer im Jahre 2008 veröffentlichten Untersuchung konnte eine konstitutionelle RUNX1 Mutation bei 5 von 10 Familien mit mehr als einem an MDS/AML erkrankten erstgradig Verwandten nachgewiesen werden. Zudem gibt es neben den typischen myeloischen Erkrankungen auch Berichte über T-Zell Leukämien in einigen betroffenen Familien.

RUNX1, früher auch als AML1 oder CBFA2 bezeichnet, codiert die Alpha-Untereinheit des core-binding factors (CBF) und besitzt eine Schlüsselrolle in der Regulation hämatopoetischer Zellen. Im Rahmen hämatologischer Neoplasien ist RUNX1 in den bekannten Translokationen t(8;21) und t(12;21) involviert. Zudem ist RUNX1 oftmals in Zugewinnen chromosomalen Materials des Chromosom 21 enthalten und kann auch als Marker für die seltene Form der kindlichen ALL mit einer intrachromosomalen Amplifikation von Chromosom 21 (iamp21) dienen. Neben Nonsense- und Missense-Mutationen (Abbildung 1A), kann die ursächliche Haploinsuffizienz von RUNX1 auch Folge intragenischer Deletionen

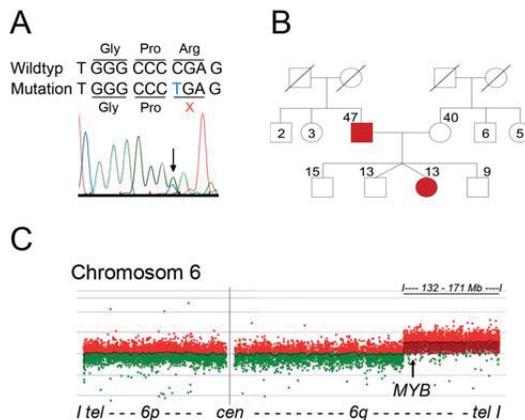


Abb. 1: (A) Nachweis einer Nonsense-Mutation in Exon 6 des RUNX1 Gens (NM_001001890): Durch die Mutationsanalyse mittels genomischer Sequenzierung konnte ein Basenaustausch an Position 520 nachgewiesen werden, der zu einem vorzeitigen Stop der Translation an Aminosäureposition 174 (NP_001001890) führt: RUNX1 c.520C>T, p.Arg174X. (B) Die in (A) beschriebene Mutation in RUNX1 wurde in einer Familie nachgewiesen, in der ein 47-jähriger Vater und seine 13 Jahre alte Tochter eine AML entwickelt haben. Eine Blutungsanamnese gab es bei keinem der beiden Patienten. Eine Untersuchung der gesunden Geschwister ist nicht erfolgt. (C) Obwohl Vater und Tochter der in (B) beschriebenen Familie dieselbe heterozygote RUNX1 Keimbahnmutation tragen, zeigten sie klinisch einen unterschiedlichen Verlauf. Der aggressivere Verlauf bei der Tochter, die bereits im Alter von 13 Jahren erkrankte, spiegelt sich in zusätzlichen genetischen Veränderungen wider, die im Rahmen der Leukämogenese auftraten: Während beim Vater ein Verlust des Y-Chromosoms nachweisbar war, zeigte die Tochter eine im Kindesalter selten auftretende interstitielle Deletion im langen Arm eines Chromosoms 5 (del(5)(q14q34)). Durch weitere Untersuchungen mittels Microarray-basierter komparativer genomischer Hybridisierung (aCGH) konnte zudem eine unbalancierte Translokation zwischen Chromosom 2 und 6 gezeigt werden. Hier ist der in den Leukämiezellen der Tochter mittels oligo-aCGH (244k) nachgewiesene Zugewinn im langen Arm des Chromosoms 6 dargestellt, der unter anderem den MYB-(myeloblastosis viral oncogene homolog) Locus betrifft. [Abbildung modifiziert nach Ripperger et al. Leukemia 2009]

oder Duplikationen sowie größerer Verluste im langen Arm eines Chromosoms 21 (21q) sein. Größere Deletionen in 21q können in syndromale und nicht-syndromale Thrombozytopenien unterteilt werden, da größere Verluste häufig mit zusätzlichen körperlichen Stigmata und mentaler Retardierung einhergehen. Je nach Lokalisation und Größe der Deletion kann sich klinisch aber auch das klassische Bild einer FPDMM ausprägen. Neben der reinen Haploinsuffizienz von RUNX1 wird diskutiert, ob einzelne Mutationen dominant-negative Effekte besitzen und hierdurch zu einem erhöhten Risiko einer malignen Transformation führen. Es ist davon auszugehen, dass zur Ausprägung einer Leukämie sekundäre Veränderungen erforderlich sind und je nach Anzahl und/oder Schwere der Veränderungen unterschiedliche Verläufe der Erkrankung resultieren und somit interindividuelle Unterschiede in betroffenen Familien erklärt werden können (Abbildung 1B, 1C) (2).

Klinisch ist es von erheblicher therapeutischer Bedeutung, die Erkrankung zu erkennen. Es konnte gezeigt werden, dass Stammzelltransplantationen im Rahmen einer Leukämiebehandlung einen fatalen Ausgang nehmen können, wenn Geschwisterspender ausgewählt wurden, die ebenfalls die ursächliche RUNX1 Mutation tragen. Bislang gibt es jedoch keine akzeptierten Kriterien, die eine FPDMM als Verdachtsdiagnose nahe legen. Neben der Untersuchung von Familien in denen zwei oder mehr erstgradig Verwandte an einem MDS oder einer AML erkrankt sind, wird auch diskutiert, alle kindlichen MDS/AML Patienten zu untersuchen. Entscheidend ist hier auch die Tatsache, dass klinische Symptome oder Befunde einer Blutungsneigung, eines Plättchenmangels oder einer Plättchendysfunktion nicht obligat sind. Ihr Fehlen kann somit eine FPDMM in keiner Weise ausschließen, wie die in dieser Hinsicht irreführende Bezeichnung der Erkrankung vielleicht suggeriert.

Neben dieser diagnostisch/therapeutischen Fragestellung und dem wissenschaftlichen Anspruch bleibt die Herausforderung diagnostisch „prädiktiver“ oder rein prädiktiver Testungen gesunder Angehöriger. Zum jetzigen Zeitpunkt kann identifizierten Risikopersonen kein koordiniertes, allgemein akzeptiertes Überwachungsprogramm angeboten werden, so dass sich eine rein prädiktive Testung vor Erreichen der Volljährigkeit prinzipiell verbietet. Eine fachärztliche humangenetische Beratung und Betreuung betroffener Familien erscheint in jedem Fall angezeigt.

Neben der Verbesserung der molekulargenetischen Diagnostik, in der die unterschiedlichen Isoformen berücksichtigt und intragenische Deletionen und Duplikationen erfasst werden sollten, müssen in Zukunft klinische Kriterien erarbeitet werden, wann eine RUNX1 Analyse veranlasst werden sollte. Zusätzlich kann die ausführliche klinische Dokumentation in internationalen Registern dazu beitragen, das heterogene Krankheitsbild besser zu definieren. Außerdem gilt es sekundäre genetische Veränderungen, die im Rahmen der Leukämieentstehung auftreten, genauer zu charakterisieren, um mit RUNX1 Veränderungen kooperierende Aberrationen zu identifizieren und die pathophysiologische Funktion von RUNX1 besser zu verstehen. Ferner obliegt es einer Kommission von Experten, ein Screening-Programm für betroffene Risikopersonen zu entwickeln, sei es für Erwachsene, die sich nach einer ausführlichen genetischen Beratung für eine prädiktive genetische Testung entschieden haben oder für als Risikopersonen identifizierte Kinder, die im Rahmen diagnostischer Tests vor einer möglichen Stammzellspende für ein erkranktes Geschwisterkind untersucht wurden. Langfristiges Ziel ist eine effektive Therapie, die das Auftreten von Leukämien bei Risikopersonen verhindert.

Referenzen:

1. 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* 2010;95:841-844.
2. Ripperger T, Steinemann D, Göhring G, Finke J, Niemeyer CM, Strahm B, Schlegelberger B. A novel pedigree with heterozygous germline RUNX1 mutation causing familial MDS-related AML: can these families serve as a multistep model for leukemic transformation? *Leukemia* 2009;23:1364-1366.

■ Projektleitung: Steinemann, Doris (Dr. rer. nat.), Ripperger, Tim (Dr. med.), Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr. med.)

Weitere Forschungsprojekte

JRG Genetic and Epigenetic Integrity

■ Projektleitung: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Rudolph, Cornelia (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Baum, Christopher (Prof. Dr.), Schambach, Axel (Dr. med. PhD), Exp. Hämatologie; Martin, Ulrich (Prof. Dr.), LEBAO, Niemann, Heiner (Prof. Dr.), Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft FAL; Förderung: DFG Exzellenzcluster Rebirth

Funktionelle Konsequenzen der durch Histondeacetylierung induzierten Alteration der microRNA Expression beim hepatozellulären Karzinom

■ Projektleitung: Skawran, Britta (Dr. rer. nat.); Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Lehmann, Ulrich (Prof. Dr.), Pathologie; Bantel, Heike (Prof. Dr.), Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; Schirmacher, Peter (Prof. Dr.), Pathologisches Institut der Universität Heidelberg; Müller-Schilling, Martina (Prof. Dr.), Abt. für Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie und Vergiftungen, Medizinische Universitätsklinik Heidelberg; Diederichs, Sven (Dr. med.), DKFZ & Pathologisches Institut der Universität Heidelberg; Falk, Christine (Prof. Dr.), Transplantationsimmunologie am Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum (IFB-Tx), MHH; Förderung: DFG/SFB Transregio 77

Synergismus genetischer und epigenetischer Dysregulation als Mechanismus in der Leukämogenese

■ Projektleitung: Rudolph, Cornelia (Dr. rer. nat.); Modlich, Ute (Dr. rer. nat.), Exp. Hämatologie; Kooperationspartner: Baum, Christopher (Prof. Dr.), Exp. Hämatologie; Förderung: DFG

Telomerbiologie und genetische Instabilität in der Krankheitsprogression der chronisch myeloischen Leukämie (CML)

■ Projektleitung: Steinemann, Doris (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Conventional and molecular karyotyping of leukemia in bmfs

■ Projektleitung: Steinemann, Doris (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Skokowa, Julia (PD Dr. med.), Welte, Karl (Prof. Dr.), Kinderheilkunde, Niedersachsenprofessur für Molekulare Hämatopoese; Förderung: BMBF

Weitergehende Untersuchungen zur Modifikation der Steroidresistenz bei Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) durch differentiell exprimierte Proteine

■ Projektleitung: von Neuhoff, Nils (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schrappe, Martin (Prof. Dr.), Stanulla, Martin (Prof. Dr.), Holthus. Peter-Martin (Prof. Dr.), Universitätskinderklinik, Kiel; Lauten, Melchior (PD Dr. med.), Universitätsklinikum Lübeck; Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

Die Bedeutung und Rolle des Transkriptionsfaktors ICSBP während der Leukämogenese bei Patienten mit Knochenmarkinsuffizienz-Syndrom

■ Projektleitung: Otto, Noreen (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schambach, Axel (Dr. med. PhD), Exp. Hämatologie; Eder, Matthias (Prof. Dr.), Scherr, Michaela (Prof. Dr.) Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation; Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

Versorgungsoptimierung bei erblicher Belastung für Brust- und Eierstockkrebs durch ergebnisorientierte Evaluation der Gendiagnostik, Risikokalkulation, Prävention und Therapie

■ Projektleitung: Gadzicki, Dorothea (Dr. med. PhD); Kooperationspartner: Schmutzler, Rita (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Köln und andere Mitgliedszentren der Verbundstudiengruppe „Erblicher Brust- und Eierstockkrebs“; Förderung: Deutsche Krebshilfe

A Phase III, multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, 3-arm parallel group study to determine the efficacy and safety of lenalidomide (Revlimid®) in combination with melphalan and prednisone versus placebo plus melphalan and prednisone in subjects with newly diagnosed multiple myeloma who are 65 years of age or older (Referenzlabor)

■ Projektleitung: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.), Göhring, Gudrun (Dr. med.); Förderung: Celgene International Sàrl

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

■ Projektleitung: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.), Göhring, Gudrun (Dr. med.); Kooperationspartner: Hellström-Lindberg, Eva (Prof. Dr.), Karolinska Institutet; Cazzola, Mario (Prof. Dr.), Universität Pavia, Giagounidis, Aristoteles (PD Dr. med.), St. Johannes Hospital, Duisburg; Förderung: Celgene International Sàrl

A Phase III randomized, double-blind study of induction (Daunorubicin/ Cytarabine) and consolidation (high dose Cytarabine) chemotherapy + Midostaurin (PKC412) or placebo in newly diagnosed patients < 60 years of age with FLT3 mutated acute myeloid leukemia (AML) - "Ratify"

■ Projektleitung: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.), Göhring, Gudrun (Dr. med.); Kooperationspartner: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Döhner, Hartmut (Prof. Dr.), Schlenk, Richard (PD Dr. med.), Universitätsklinikum Ulm; Förderung: Universität Ulm (Novartis)

Untersuchung zum Vorkommen von TP53 und BRD7 Mutationen bei BRCA1/2-negativen Frauen mit erblichem Brustkrebs

■ Projektleitung: Gadzicki, Dorothea (Dr. med.), Penkert, Judith; Kooperationspartner: Steinemann, Doris (Dr. rer. nat.)

Untersuchungen zur genetischen Instabilität nach BRCA1 knock-down an humanen Brustdrüsen-epithelzellen

■ Projektleitung: Gadzicki, Dorothea (Dr. med. PhD), Focken, Tim; Kooperationspartner: Schambach, Axel (Dr. med. PhD), Experimentelle Hämatologie, Eder, Matthias (Prof. Dr.), Scherr, Michaela (Prof. Dr.), Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation; Förderung: HiLF MHH

Investigation of the Ets-transcription factor GA-binding protein • and its role in leukemogenesis

■ Projektleitung: Ripperger, Tim (Dr. med.), Steinemann, Doris (Dr. rer. nat.), Manukjan, Georgi (M.Sc.); Kooperationspartner: Gaestel, Matthias (Prof. Dr.), Physiologische Chemie; Gossler, Achim (Prof. Dr.), Molekularbiologie; Förderung: Stipendien des HBRS-Programms, MHH (TR, GM)

Etablierung eines humanisierten Xenotransplantationsmodells mit RPS14-Defizienz zur Klärung der Mechanismen chromosomaler Instabilität im MDS mit Deletion 5q

■ Projektleitung: Göhring, Gudrun (Dr. med.), Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.), Lange, Kathrin (Dipl.-Biochem.); Kooperationspartner: Schambach, Axel (Dr. med. PhD), Rebirth JRG Hämatopoetische Zelltherapie, Experimentelle Hämatologie, MHH; Krueger, Andreas (Dr. rer. nat.), Rebirth JRG Lymphocyte Biology, Immunologie, MHH

Telomere shortening and chromosomal instability inducing malignant transformation of hematopoietic stem cells

■ Projektleitung: Lange, Kathrin (Dipl.-Biochem.), PhD-Studentin; Kooperationspartner: Göhring, Gudrun (Dr. med.), Schlegelberger, Brigitte (Prof. med.), (Supervisors); Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie; Baum, Christopher (Prof. Dr.), Exp. Hämatologie (Co-Supervisors); Förderung: Stipendium des HBRS-Programms, MHH (KL)

Originalpublikationen

Antoniou AC, Beesley J, McGuffog L, Sinilnikova OM, Healey S, Neuhausen SL, Ding YC, Rebbeck TR, Weitzel JN, Lynch HT, Isaacs C, Ganz PA, Tomlinson G, Olopade OI, Couch FJ, Wang X, Lindor NM, Pankratz VS, Radice P, Manoukian S, Peissel B, Zaffaroni D, Barile M, Viel A, Allavena A, Dall'Olio V, Peterlongo P, Szabo CI, Zikan M, Claes K, Poppe B, Foretova L, Mai PL, Greene MH, Rennert G, Lejbkowitz F, Glendon G, Ozelik H, Andrulis IL, Ontario Cancer Genetics Network, Thomassen M, Gerdes AM, Sunde L, Cruger D, Birk Jensen U, Caligo M, Friedman E, Kaufman B, Laitman Y, Milgrom R, Dubrovsky M, Cohen S, Borg A, Jernstrom H, Lindblom A, Rantala J, Stenmark-Askmal M, Melin B, SWE-BRCA, Nathanson K, Domchek S, Jakubowska A, Lubinski J, Huzarski T, Osorio A, Lasa A, Duran M, Tejada MI, Godino J, Benitez J, Hamann U, Kriege M, Hoogerbrugge N, van der Luijt RB, van Asperen CJ, Devilee P, Meijers-Heijboer EJ, Blok MJ, Aalfs CM, Hogervorst F, Rookus M, HEBON, Cook M, Oliver C, Frost D, Conroy D, Evans DG, Lalloo F, Pichert G, Davidson R, Cole T, Cook J, Paterson J, Hodgson S, Morrison PJ, Porteous ME, Walker L, Kennedy MJ, Dorkins H, Peock S, EMBRACE, Godwin AK, Stoppa-Lyonnet D, de Pauw A, Mazoyer S, Bonadona V, Lasset C, Dreyfus H, Leroux D, Hardouin A, Berthet P, Faivre L, GEMO, Loustalot C, Noguchi T, Sobol H, Rouleau E, Nagues C, Frenay M, Venat-Bouvet L, GEMO, Hopper JL, Daly MB, Terry MB, John EM, Buys SS, Yassin Y, Miron A, Goldgar D, Breast Cancer Family Registry, Singer CF, Dressler AC, Gschwantler-Kaulich D, Pfeiler G, Hansen TV, Jonson L, Agnarsson BA, Kirchoff T, Offit K, Devlin V, Dutra-Clarke A, Piedmonte M, Rodriguez GC, Wakeley K, Boggess JF, Basil J, Schwartz PE, Blank SV, Toland AE, Montagna M, Casella C, Imyanitov E, Tihomirova L, Blanco I, Lazaro C, Ramus SJ, Sucheston L, Karlan BY, Gross J, Schmutzler R, Wappenschmidt B, Engel C, Meindl A, Lochmann M, Arnold N, Heidemann S, Varon-Mateeva R, Niederacher D, Sutter C, Deissler H, Gadzicki D, Preisler-Adams S, Kast K, Schonbuchner I, Caldes T, de la Hoya M, Aittomaki K, Nevanlinna H, Simard J, Spurdle AB, Holland H, Chen X, kConFab, Platte R, Chenevix-Trench G, Easton DF, CIMBA. Common breast cancer susceptibility alleles and the risk of breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: implications for risk prediction. *Cancer Res* 2010;70(23):9742-9754

Borchers S, Provasi E, Benati C, Dammann E, Radrizzani M, Krons A, Kuehnau W, Schmidke J, von Neuhoff N, Stadler M, Ciceri F, Bonini C, Ganser A, Hertenstein B, Mischak-Weissinger EM. Genetically modified donor leukocyte transfusion and Graft-versus-Leukemia effect after allogeneic stem cell transplantation. *Hum Gene Ther* 2010;DOI:10.1089/hum.2010.162

Chen C, Bowen DT, Giagounidis AA, Schlegelberger B, Haase S, Wright EG. Identification of disease- and therapy-associated proteome changes in the sera of patients with myelodysplastic syndromes and del(5q). *Leukemia* 2010;24(11):1875-1884

Damm F, Lange K, Heuser M, Oberacker T, Morgan M, Wagner K, Krauter J, Schlegelberger B, Ganser A, Gohring G. Phosphoinositide phospholipase Cbeta1 (PI-PLCbeta1) gene in myelodysplastic syndromes and cytogenetically normal acute myeloid leukemia: not a

deletion, but increased PI-PLCbeta1 expression is an independent prognostic factor. *J Clin Oncol* 2010;28(22):e384-7; author reply e388-9

Ehlers S, Herbst C, Zimmermann M, Scharn N, Germeshausen M, von Neuhoff N, Zwaan CM, Reinhardt K, Hollink IH, Klusmann JH, Lehrnbecher T, Roettgers S, Stary J, Dworzak M, Welte K, Creutzig U, Reinhardt D. Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Treatment of Childhood Acute Myeloid Leukemias That Overexpress the Differentiation-Defective G-CSF Receptor Isoform IV Is Associated With a Higher Incidence of Relapse. *J Clin Oncol* 2010;28(15):2591-2597

Engel C, Versmold B, Wappenschmidt B, Simard J, Easton DF, Peock S, Cook M, Oliver C, Frost D, Mayes R, Evans DG, Eeles R, Paterson J, Brewer C, Epidemiological Study of Familial Breast Cancer (EMBRACE), McGuffog L, Antoniou AC, Stoppa-Lyonnet D, Sinilnikova OM, Barjhoux L, Frenay M, Michel C, Leroux D, Dreyfus H, Toulas C, Gladieff L, Uhrhammer N, Bignon YJ, Meindl A, Arnold N, Varon-Mateeva R, Niederacher D, Preisler-Adams S, Kast K, Deissler H, Sutter C, Gadzicki D, Chenevix-Trench G, Spurdle AB, Chen X, Beesley J, Kathleen Cuninghame Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer (kConFab), Olsson H, Kristofersson U, Ehrencrona H, Liljegren A, Swedish Breast Cancer Study Sweden (SWE-BRCA), van der Luijt RB, van Os TA, van Leeuwen FE, Hereditary Breast and Ovarian cancer group Netherlands (HEBON), Domchek SM, Rebbeck TR, Nathanson KL, Osorio A, Ramon y Cajal T, Konstantopoulou I, Benitez J, Friedman E, Kaufman B, Laitman Y, Mai PL, Greene MH, Nevanlinna H, Aittomaki K, Szabo CI, Caldes T, Couch FJ, Andrulis IL, Godwin AK, Hamann U, Schmutzler RK, Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). Association of the variants CASP8 D302H and CASP10 V410I with breast and ovarian cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(11):2859-2868

Gaudet MM, Kirchoff T, Green T, Vijai J, Korn JM, Guiducci C, Segre AV, McGee K, McGuffog L, Kartsonaki C, Morrison J, Healey S, Sinilnikova OM, Stoppa-Lyonnet D, Mazoyer S, Gauthier-Villars M, Sobol H, Longy M, Frenay M, GEMO Study Collaborators, Hogervorst FB, Rookus MA, Collee JM, Hoogerbrugge N, van Roozendaal KE, HEBON Study Collaborators, Piedmonte M, Rubinstein W, Nerenstone S, Van Le L, Blank SV, Caldes T, de la Hoya M, Nevanlinna H, Aittomaki K, Lazaro C, Blanco I, Arason A, Johannsson OT, Barkardottir RB, Devilee P, Olopade OI, Neuhausen SL, Wang X, Fredericksen ZS, Peterlongo P, Manoukian S, Barile M, Viel A, Radice P, Phelan CM, Narod S, Rennert G, Lejbkowitz F, Flugelman A, Andrulis IL, Glendon G, Ozelik H, OCGN, Toland AE, Montagna M, D'Andrea E, Friedman E, Laitman Y, Borg A, Beattie M, Ramus SJ, Domchek SM, Nathanson KL, Rebbeck T, Spurdle AB, Chen X, Holland H, kConFab, John EM, Hopper JL, Buys SS, Daly MB, Southey MC, Terry MB, Tung N, Overeem Hansen TV, Nielsen FC, Greene MH, Mai PL, Osorio A, Duran M, Andres R, Benitez J, Weitzel JN, Garber J, Hamann U, EMBRACE, Peock S, Cook M, Oliver C, Frost D, Platte R, Evans DG, Lalloo F, Eeles R, Izatt L, Walker L, Eason J, Barwell J, Godwin AK,

- Schmutzler RK, Wappenschmidt B, Engert S, Arnold N, Gadzicki D, Dean M, Gold B, Klein RJ, Couch FJ, Chenevix-Trench G, Easton DF, Daly MJ, Antoniou AC, Altshuler DM, Offit K, Sinilnikova OM, Stoppa-Lyonnet D, Mazoyer S, Gauthier-Villars M, Sobol H, Longy M, Frenay M, Sinilnikova O, Barjhoux L, Giraud S, Leone M, Mazoyer S, Stoppa-Lyonnet D, Gauthier-Villars M, Houdayer C, Moncoutier V, Belotti M, de Pauw A, Bressac-de-Paillerets B, Remenieras A, Byrde V, Caron O, Lenoir G, Bignon YJ, Uhrhammer N, Lasset C, Bonadona V, Hardouin A, Berthet P, Sobol H, Bourdon V, Noguchi T, Eisinger F, Coulet F, Colas C, Soubrier F, Coupier I, Peyrat JP, Fournier J, Revillion F, Vennin P, Adenis C, Rouleau E, Lidereau R, Demange L, Nogues C, Muller D, Fricker JP, Longy M, Sevenet N, Toulas C, Guimbaud R, Gladieff L, Feillel V, Leroux D, Dreyfus H, Rebischung C, Cassini C, Faivre L, Prieur F, Ferrer SF, Frenay M, Venat-Bouvet L, Lynch HT, Hogervorst FB, Rookus MA, Collee JM, Hoogerbrugge N, van Roozendaal KE, Hogervorst FB, Verhoef S, Verheus M, van 't Veer LJ, van Leeuwen FE, Rookus MA, Collee M, van den Ouweland AM, Jager A, Hoening MJ, Tilanus-Linthorst MM, Seynaeve C, van Asperen CJ, Wijnen JT, Vreeswijk MP, Tollenaar RA, Devilee P, Ligtenberg MJ, Hoogerbrugge N, Ausems MG, van der Luijt RB, Aalfs CM, van Os TA, Gille JJ, Waisfisz Q, Meijers-Heijboer H, Gomez-Garcia EB, van Roozendaal CE, Blok MJ, Oosterwijk JC, van der Hout AH, Mourits MJ, Vasen HF, Spurdle AB, Chenevix-Trench G. Common genetic variants and modification of penetrance of BRCA2-associated breast cancer. *PLoS Genet* 2010;6(10):e1001183
- Göhring G, Michalova K, Beverloo HB, Betts D, Harbott J, Haas OA, Kerndrup G, Sainati L, Bergstraesser E, Hasle H, Stary J, Trebo M, van den Heuvel-Eibrink MM, Zecca M, van Wering ER, Fischer A, Noellke P, Strahm B, Locatelli F, Niemeyer CM, Schlegelberger B. Complex karyotype newly defined: the strongest prognostic factor in advanced childhood myelodysplastic syndrome. *Blood* 2010;116(19):3766-3769
- Gröschel S, Lugthart S, Schlenk RF, Valk PJ, Eiben K, Goudswaard C, van Putten WJ, Kayser S, Verdonck LF, Lubbert M, Ossenkoppele GJ, Germing U, Schmidt-Wolf I, Schlegelberger B, Krauter J, Ganser A, Dohner H, Lowenberg B, Dohner K, Delwel R. High EVI1 expression predicts outcome in younger adult patients with acute myeloid leukemia and is associated with distinct cytogenetic abnormalities. *J Clin Oncol* 2010;28(12):2101-2107
- Hemminki K, Muller-Myhsok B, Lichtner P, Engel C, Chen B, Burwinkel B, Forsti A, Sutter C, Wappenschmidt B, Hellebrand H, Illig T, Arnold N, Niederacher D, Dworniczak B, Deissler H, Kast K, Gadzicki D, Meitinger T, Wichmann HE, Kiechle M, Bartram CR, Schmutzler RK, Meindl A. Low-risk variants FGFR2, TNRC9 and LSP1 in German familial breast cancer patients. *Int J Cancer* 2010;126(12):2858-2862
- Hussein K, Busche G, Muth M, Gohring G, Kreipe H, Bock O. Expression of myelopoiesis-associated microRNA in bone marrow cells of atypical chronic myeloid leukaemia and chronic myelomonocytic leukaemia. *Ann Hematol* 2011;90(3):307-313
- Hussein K, Steinemann D, Scholz H, Menkhaus R, Feist H, Kreipe H. Array-CGH and quantitative PCR genetic analysis in a case with bilateral hypoplasia of pulmonary arteries and lungs and simultaneous unilateral renal agenesis. *Int J Clin Exp Pathol* 2010;3(7):723-729
- Hussein K, Theophile K, Büsche G, Schlegelberger B, Göhring G, Kreipe H, Bock O. Aberrant microRNA expression pattern in myelodysplastic bone marrow cells. *Leuk Res* 2010;34(9):1169-1174
- Koenecke C, Kümpers P, Lukas A, Dammann E, Verhagen W, Göhring G, Buchholz S, Krauter J, Eder M, Schlegelberger B, Ganser A. Shedding of the endothelial receptor tyrosine kinase Tie2 correlates with leukemic blast burden and outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for AML. *Ann Hematol* 2010;89(5):459-467
- Kompisch KM, Lange C, Steinemann D, Skawran B, Schlegelberger B, Müller R, Schumacher U. Neurogenic transdifferentiation of human adipose-derived stem cells? A critical protocol reevaluation with special emphasis on cell proliferation and cell cycle alterations. *Histochem Cell Biol* 2010;134(5):453-468
- Kossatz U, Breuhahn K, Wolf B, Hardtke-Wolenski M, Wilkens L, Steinemann D, Singer S, Brass F, Kubicka S, Schlegelberger B, Schirmacher P, Manns MP, Singer JD, Malek NP. The cyclin E regulator cullin 3 prevents mouse hepatic progenitor cells from becoming tumor-initiating cells. *J Clin Invest* 2010;120(11):3820-3833
- Lugthart S, Groschel S, Beverloo HB, Kayser S, Valk PJ, van Zelder-Bhola SL, Jan Ossenkoppele G, Vellenga E, van den Berg-de Ruyter E, Schanz U, Verhoef G, Vandenberghe P, Ferrant A, Kohne CH, Pfreundschuh M, Horst HA, Koller E, von Lilienfeld-Toal M, Bentz M, Ganser A, Schlegelberger B, Jotterand M, Krauter J, Pabst T, Theobald M, Schlenk RF, Delwel R, Dohner K, Lowenberg B, Dohner H. Clinical, molecular, and prognostic significance of WHO type inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2) and various other 3q abnormalities in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28(24):3890-3898
- Nowak-Imialek M, Kues WA, Rudolph C, Schlegelberger B, Taylor U, Carnwath JW, Niemann H. Preferential loss of porcine chromosomes in reprogrammed interspecies cell hybrids. *Cell Reprogram* 2010;12(1):55-65
- Praulich I, Tauscher M, Gohring G, Glaser S, Hofmann W, Feurstein S, Flotho C, Lichter P, Niemeyer CM, Schlegelberger B, Steinemann D. Clonal heterogeneity in childhood myelodysplastic syndromes-challenge for the detection of chromosomal imbalances by array-CGH. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49(10):885-900
- Rahner N, Steinke V, Schlegelberger B, Olschwang S, Eisinger F, Hutter P. Clinical utility gene card for: Lynch syndrome (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). *Eur J Hum Genet* 2010;18(9):DOI: 10.1038/ejhg.2009.232. Epub 2010 Jan 27
- Ramus SJ, Kartsonaki C, Gayther SA, Pharoah PD, Sinilnikova OM, Beesley J, Chen X, McGuffog L, Healey S, Couch FJ, Wang X, Fredericksen Z, Peterlongo P, Manoukian S, Peissel B, Zaffaroni D, Roversi G, Barile M, Viel A, Allavena A, Ottini L, Papi L, Gismondi V, Capra F, Radice P, Greene MH, Mai PL, Andriulis IL, Glendon G, Ozcelik H, OCGN, Thomassen M, Gerdes AM, Kruse TA, Cruger D, Jensen UB, Caligo MA, Olsson H, Kristoffersson U, Lindblom A, Arver B, Karlsson P, Stenmark Askmal M, Borg A, Neuhausen SL, Ding YC, Nathanson KL, Domchek SM, Jakubowska A, Lubinski J, Huzarski T, Byrski T, Gronwald J, Gorski B, Cybulski C, Debniak T, Osorio A, Duran M, Tejada MI, Benitez J, Hamann U, Rookus MA,

Verhoef S, Tilanus-Linthorst MA, Vreeswijk MP, Bodmer D, Ausems MG, van Os TA, Asperen CJ, Blok MJ, Meijers-Heijboer HE, HEBON, EMBRACE, Peock S, Cook M, Oliver C, Frost D, Dunning AM, Evans DG, Eeles R, Pichert G, Cole T, Hodgson S, Brewer C, Morrison PJ, Porteous M, Kennedy MJ, Rogers MT, Side LE, Donaldson A, Gregory H, Godwin A, Stoppa-Lyonnet D, Moncoutier V, Castera L, Mazoyer S, Barjhoux L, Bonadona V, Leroux D, Faivre L, Lidereau R, Nogues C, Bignon YJ, Prieur F, Collonge-Rame MA, Venat-Bouvet L, Fert-Ferrer S, GEMO Study Collaborators, Miron A, Buys SS, Hopper JL, Daly MB, John EM, Terry MB, Goldgar D, BCFR, Hansen TO, Jonson L, Ejlersen B, Agnarsson BA, Offit K, Kirchoff T, Vijai J, Dutra-Clarke AV, Przybylo JA, Montagna M, Casella C, Imyanitov EN, Janavicius R, Blanco I, Lazaro C, Moysich KB, Karlan BY, Gross J, Beattie MS, Schmutzler R, Wappenschmidt B, Meindl A, Ruehl I, Fiebig B, Sutter C, Arnold N, De-issler H, Varon-Mateeva R, Kast K, Niederacher D, Gadzicki D, Caldes T, de la Hoya M, Nevanlinna H, Aittomaki K, Simard J, Soucy P, kConFab Investigators, Spurdle AB, Holland H, Chenevix-Trench G, Easton DF, Antoniou AC, Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. Genetic variation at 9p22.2 and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(2):105-116

Stein S, Ott MG, Schultze-Strasser S, Jauch A, Burwinkel B, Kinner A, Schmidt M, Kramer A, Schwable J, Glimm H, Koehl U, Preiss C, Ball C, Martin H, Göhring G, Schwarzwaelder K, Hofmann WK, Karakaya K, Tchatchou S, Yang R, Reinecke P, Kuhlcke K, Schlegelberger B, Thrasher AJ, Hoelzer D, Seger R, von Kalle C, Grez M. Genomic instability and myelodysplasia with monosomy 7 consequent to EVI1 activation after gene therapy for chronic granulomatous disease. *Nat Med* 2010;16(2):198-204

Steinemann D, Tauscher M, Praulich I, Niemeyer CM, Flotho C, Schlegelberger B. Mutations in the let-7 binding site - a mechanism of RAS activation in juvenile myelomonocytic leukemia? *Haematologica* 2010;95(9):1616

Suttorp M, Thiede C, Tauer JT, Range U, Schlegelberger B, von Neuhoff N. Impact of the type of the BCR-ABL fusion transcript on the molecular response in pediatric patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2010;95(5):852-853

Tehranchi R, Woll PS, Anderson K, Buza-Vidas N, Mizukami T, Mead AJ, Astrand-Grundstrom I, Strombeck B, Horvat A, Ferry H, Dhanda RS, Hast R, Ryden T, Vyas P, Gohring G, Schlegelberger B, Johansson B, Hellstrom-Lindberg E, List A, Nilsson L, Jacobsen SE. Persistent Malignant Stem Cells in del(5q) Myelodysplasia in Remission. *N Engl J Med* 2010;363(11):1025-1037

Thol F, Weissinger EM, Krauter J, Wagner K, Damm F, Wichmann M, Göhring G, Schumann C, Bug G, Ottmann O, Hofmann WK, Schlegelberger B, Ganser A, Heuser M. IDH1 mutations in patients with myelodysplastic syndromes are associated with an unfavorable prognosis. *Haematologica* 2010;95(10):1668-1674

Wagner K, Damm F, Gohring G, Gorlich K, Heuser M, Schäfer I, Ottmann O, Lubbert M, Heit W, Kanz L, Schlimok G, Raghavachar AA, Fiedler W, Kirchner HH, Brugger W, Zucknick M, Schlegelberger B, Heil G, Ganser A, Krauter J. Impact of IDH1 R132 mutations and an IDH1 single nucleotide polymorphism in cytogenetically normal acute myeloid leukemia: SNP rs11554137 is an adverse prognostic factor. *J*

Clin Oncol 2010;28(14):2356-2364

Wessels K, Bohnhorst B, Luhmer I, Morlot S, Bohring A, Jonasson J, Epplen JT, Gadzicki D, Glaser S, Göhring G, Mälzer M, Hein A, Arslan-Kirchner M, Stuhmann M, Schmidtko J, Pabst B. Novel CHD7 mutations contributing to the mutation spectrum in patients with CHARGE syndrome. *Eur J Med Genet* 2010;53(5):280-285

Übersichtsarbeiten

Thol F, Damm F, Wagner K, Gohring G, Schlegelberger B, Hoelzer D, Lubbert M, Heit W, Kanz L, Schlimok G, Raghavachar A, Fiedler W, Kirchner H, Heil G, Heuser M, Krauter J, Ganser A. Prognostic impact of IDH2 mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Blood* 2010;116(4):614-616

Abstracts

2010 wurden 42 Abstracts publiziert.

Diplome

Lange, Kathrin (Dipl.-Biochem.)

Master

Manukjan, Georgi (M.Sc.): S-RNA mediated knock-down of GABP and GABP and its effects on cell proliferation and apoptosis.

Stipendien

Otto, Noreen (Dr. rer. nat.): Die Bedeutung und Rolle des Transkriptionsfaktors ICSBP während der Leukämogenese bei Patienten mit Knochenmarkinsuffizienz-Syndrom Forschungsstipendium von der Deutschen José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

Ripperger, Tim (Dr. med.): HBRS-Programm Molecular Medicine.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.): Mitglied des Beirats und des Fachausschusses „Klinische Forschung und Klinik-nahe Grundlagenforschung“ der Deutschen Krebshilfe; Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats des IZKF Jena; Mitglied des Scientific Advisory Board (SAB) des National Center for Tumor Diseases (NCT); Fachgutachterin der Deutschen Forschungsgemeinschaft, von Sonderforschungsbereichen, BMBF, und von internationalen Wissenschaftsorganisationen (Karolinska Institutet, Leukaemia Research Fund, Kay Kendall Leukaemia Fund); Mitglied der Programmkommission der Gesellschaft für Human-genetik; Gutachterin für die Fachzeitschriften: *Annals of Hematology* (Advisory Board), *Blood*, *Cytogenetic Genome Research*, *European Journal of Haematology*, *Genes Chromosomes Cancer*, *Haematologica* (Associate Editor), *Human Mutation*, *PLoS ONE*. Supervisor, Co-Supervisor und Prüfer sowie in den Auswahlkommissionen von Studenten der PhD-Programme der MHH. Mitglied des Management Committee der COST Action BM0801: Translating genomic and epigenetic studies of MDS and AML (EuGESMA). Gutachterin für Abstracts der European Hematology Association und der American Society of Hematology.

Göhring, Gudrun (Dr. med.): Gutachter für die Fachzeitschriften: *Annals of Hematology*, *Haematologica*.

Steinemann, Doris (Dr. rer. nat.): Gutachter für die Fachzeitschriften: *Biotechniques*, *Human Genetics*, *International Journal of Cancer*, *Journal of Pathology*, *Medizinische Genetik*.

Institut für Arbeitsmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Renate Wrbitzky

Tel.: 0511 / 532-9330 • E-Mail: wrbitzky.renate@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/210.html

Forschungsprofil

Das Institut für Arbeitsmedizin befasst sich mit aktuellen Themen der arbeits- und umweltmedizinischen Toxikologie, insbesondere mit der Entwicklung und Anwendung von Biomonitoring-Verfahren zur Etablierung arbeitsmedizinischer Grenzwerte. Besondere Schwerpunkte sind die Bestimmung von Proteinaddukten krebserzeugender Stoffe als Langzeit-Dosismarker sowie die Untersuchung neurotoxischer Organophosphate. Projektbegleitend können Gefahrstoffmessungen in der Luft und Materialproben durchgeführt werden. Weiterhin werden aktuelle arbeitsmedizinisch-klinische Fragestellungen bearbeitet, z.B. zur Rehabilitationsforschung und zum demographischen Wandel in der Arbeitswelt.

Forschungsprojekte

Untersuchungen zur Validität von N-Methylenvalin als Biomarker einer Formaldehydexposition

Einleitung

Formaldehyd (FA), IUPAC-Name: Methanal, CAS-Nr.: 50-00-0, wird seit 1889 im großtechnischen Maßstab durch katalytische Oxidation von Methanol weltweit produziert. FA ist nach wie vor eine wichtige Grundchemikalie in der Industrie mit einem breiten Anwendungsspektrum (z. B. Holzverarbeitende- und Möbelindustrie, Papier- sowie Textilherstellung, Kunststoff-, Farb- und Lackindustrie, Medizin).

Ein rechtsverbindlicher Grenzwert für die Formaldehydkonzentration in der Luft am Arbeitsplatz nach TRGS 900 liegt gegenwärtig nicht vor. Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft nennt einen MAK-Wert von 0,37 mg/m³ (0,30 ppm). FA gilt als sensibilisierend und hautresorptiv. Für die Innenraumluft wurde vom früheren Bundesgesundheitsamt im Jahre 1977 ein Richtwert von 0,1 ppm (124 µg/m³) empfohlen. Dies wurde im Rahmen einer toxikologischen Neubewertung durch das Bundesamt für Risikobewertung (BfR) 2006 bestätigt.

Insbesondere für hautresorptive Gefahrstoffe ist es wünschenswert, einen sowohl analytisch als auch diagnostisch selektiven und sensitiven Biomarker zu etablieren, um die arbeitsmedizinische Beurteilung berufsbedingter Expositionen möglichst umfassend zu gestalten. Da Formaldehyd im menschlichen Organismus in beträchtlichen Mengen endogen und nahrungsspezifisch gebildet und verstoffwechselt wird, ist die Suche nach einem geeigneten Biomarker schwierig. Eine Zielrichtung war die Bestimmung des Oxidationsproduktes Ameisensäure (Methansäure), welche überwiegend als Formiat renal eliminiert wird. Aufgrund der hohen und starken intra- und interindividuellen Schwankungen der Formiatausscheidung wird dieser Parameter nicht als geeignet angesehen. Ein weiterer Ansatz ist die Bestimmung von Albuminkonjugaten des Formaldehyds (human serum albumin conjugate, FA-HSA) unter Zuhilfenahme einer ELISA-Testanordnung. Hierbei wurden statistisch signifikante Hinweise hinsichtlich der Eignung dieses Parameters beobachtet. In der hier vorgestellten Arbeit wird die Untersuchung eines FA-Hämoglobinadduktes beschrieben.

Formaldehyd bindet unter Bildung von N-Methylenvalin (MEEV) als Schiff'sche Base an das endständige Valin des Hämoglobins an. Dieses Addukt ist dem modifizierten Edman-Abbau nicht direkt zugänglich, so dass die Bestimmung des MEEV-Gehaltes indirekt, nach der Reduktion zum Methylvalin (MEV) erfolgt. Hierzu wurde ein Verfahren zur Bestimmung von N-Methylenvalin weiterentwickelt, validiert und angewendet. Ziel dieser Studie war es, die Aussagekraft des MEEV als Biomarker für Formaldehyd (FA) nach kontrollierter Exposition von 34 männlichen Probanden

zu untersuchen. In der aktuellen Literatur liegen Hinweise vor, dass MEEV zumindest auf Gruppenbasis als Biomarker einer FA-Exposition geeignet sein könnte.

Methode

Expositionsbedingungen, Probenahme

Die 34 männlichen, beruflich nicht FA-exponierten Studienteilnehmer (Nichtraucher, Alter: 18-51, Durchschnitt: 32 Jahre) wurden an fünf aufeinander folgenden Tagen für jeweils 4 h gegenüber FA-Konzentrationen von $\leq 0,01$ ppm (Hintergrundbelastung) bis 0,70 ppm sowie Kurzzeitpeaks bis 0.80 ppm exponiert. Die Expositionshöhe an den fünf Tagen wurde für die verschiedenen Probandengruppen randomisiert. Die Gesamtdosis in der Expositionswoche betrug 8,3 ppm. Die Blutentnahmen zur Adduktbestimmung erfolgten jeweils unmittelbar vor der ersten und nach der letzten Exposition, wobei die Blutproben sofort gewaschen, lysiert und tiefgefroren wurden. Im Anschluss daran wurde das Globin durch eine sequentielle Fällung isoliert, getrocknet und anschließend in Formamid gelöst.

Analytik

In den Globinproben wurden die Hämoglobinaddukte Methylvalin und Methylenvalin (nach Reduktion zum Methylvalin) nach dem so genannten „modifizierten Edman-Abbau“ mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) quantitativ erfasst. Nach Zugabe von Natronlauge, Pentafluorphenylisothiocyanat und des internen Standards (ISTD, 13C2H3-MEV-addukttragendes Poolglobin) erfolgt eine selektive Abspaltung und Überführung der N-alkylierten terminalen Aminosäure in ein Thiohydantoin-Derivat. Nach Aufreinigung durch Extraktion mit Hydrogencarbonatlösung und Wasser wird die Probe im Stickstoffstrom zur Trockne eingeengt. Das Thiohydantoin-Derivat wird mittels GC-MS im Single-Ion-Monitoring-Modus (SIM) nach Elektronenstoßionisation (EI) quantitativ analysiert. Die externe Kalibrierung erfolgte unter Anwendung von Vergleichsstandards eines adduktmodifizierten Dipeptids, Methylvalin-Valin-Leucin-anilid.

Die Ermittlung des Methylenvalingehaltes erfolgt durch Differenzbildung aus der Methylvalin-Bestimmung vor und nach der Reduktion des jeweiligen Globins. Die Subtraktion der so ermittelten Methylenvalingehalte nach der Exposition von denen vor der Exposition soll die innere Belastung der Probanden mit FA während des Prüfkammerexperiments beschreiben. Zur Reduktion von MEEV zu MEV wurde das aus der Blutprobe isolierte Globin in Wasser gelöst und mit einer wässrigen Natriumcyanoborhydrid-Lösung versetzt. Anschließend wurde das entstandene Gemenge in salzsäurem 2-Propanol gelöst und das Globin durch Zugabe von Ethylacetat erneut ausgefällt. Nach dem Trocknen wurde das reduzierte Globin in Formamid gelöst und wie oben beschrieben aufgearbeitet und analysiert.

Die Analysen wurden mit einem Gaschromatograph (Agilent 6890) mit massenselektivem Detektor (MSD, Agilent 5973) durchgeführt. Zur chromatographischen Trennung wurde eine 30 m lange mittelpolare Kapillare (optima 17, innerer Durchmesser: 0,25 mm, Filmdicke: 0,25 μ m, Macherey & Nagel) eingesetzt. Jeweils 1 μ L Probe wurden mittels Kaltaufgabesystem durch ballistisches Aufheizen von 120 °C auf 300 °C verdampft. Als Trägergas diente Helium 5.0 mit einem konstanten Volumenstrom von 1,2 mL/min. Die chromatographische Trennung erfolgte bei folgenden Temperaturbedingungen im Säulenofen: 80 °C für 1,05 min, 1. Heizrate: 10 °C/min bis 220 °C, 2. Heizrate: 20 °C/min bis 300 °C. Zur Quantifizierung wurden die Signale der nach Anregung mit 70 eV im Massenspektrometer gebildeten Fragmente m/z 338 (Methylvalin) bzw. m/z 300 (Interner Standard) ausgewertet. Zur Identitätskontrolle dienen als Qualifier die Massenspuren m/z 296 (MEV) bzw. m/z 342 (ISTD).

Ergebnisse

Der MEV-Grundgehalt aller Probanden betrug im Mittel 545 pmol/g Globin (vor Exposition) bzw. 557 pmol/g Globin (nach Exposition). Die Konzentration an Methylenvalin lag vor der FA-Exposition im Mittel bei 34.600 pmol/g Globin (Median 26.250) („physiologischer Untergrund“) und nach der FA-Exposition bei 35.900 (Median 26.400). Von den 34 Probanden wurde bei 10 Personen ein Anstieg des MEEV-Gehaltes beobachtet. Bei 13 Teilnehmern konnte keine Veränderung im MEEV-Gehalt und bei 11 Probanden ein Rückgang der MEEV-Konzentration festgestellt werden. Die Expositionsreihenfolge der einzelnen Studienteilnehmer hatte keinen Einfluss auf die Adduktspiegeldifferenz.

Diskussion

Der Grundgehalt an MEV im Bereich von 500 pmol/g Globin ist als typisch zu bezeichnen. Nicht gegenüber methylierenden Substanzen exponierte Personen weisen einen vergleichbaren MEV-Spiegel auf. Die Differenz des MEEV-Gehaltes vor und nach der für alle Probanden identischen Gesamtexposition variiert stark, so dass dieser Parameter im Rahmen der hier vorgestellten Studie nicht als diagnostisch ausreichend zuverlässiger Biomarker für die Beurteilung einer Formaldehydbelastung angesehen werden kann. Hierbei ist insbesondere zu bedenken, dass im Rahmen dieser Untersuchung lediglich kurzzeitig exponierte Personen untersucht wurden. In einer bereits publizierten arbeitsmedizinischen Feldstudie wurden auf Gruppenbasis (nicht exponierte Personen (Mittelwert: 228.000 pmol/g Globin) vs. Arbeitern mit FA-Umgang (Mittelwerte: Fabrik 1: 425.000 pmol/g Globin und Fabrik 2: 390.000 pmol/g Globin) deutliche Unterschiede im MEEV-Gehalt festgestellt. Da die hier untersuchten Arbeiter regelmäßig exponiert waren, ist der ermittelte Adduktspiegel das Ergebnis einer längerfristigen Exposition (steady state), was auf die hier vorgestellte Expositions-kammer-Studie über fünf Tage mit Probanden ohne vorherige berufliche Exposition nicht zutrifft.

Eine weitere Ursache für die erheblichen Unterschiede der in beiden Studien ermittelten Adduktkonzentrationen ist in der unterschiedlichen Art der Kalibrierung zu sehen. Bono et al. verwendeten die freie Aminosäure zur Kalibrierung, in dieser Studie wurde der entsprechende Dipeptid-Standard eingesetzt. Die letztgenannte Vorgehensweise führt, wie auch bei anderen Adduktbestimmungen beobachtet worden war, zu vergleichsweise geringeren Addukt-Konzentrationen. Insofern ist ein direkter Vergleich beider Studien aufgrund der abweichenden Expositionsszenarien und der unterschiedlichen analytischen Vorgehensweise nur bedingt möglich. Die Aussagekraft des Biomarkers MEEV sollte an beruflich regelmäßig höher exponierten Beschäftigten unter Einbeziehung einer Kontrollgruppe weiter geprüft werden.

■ Projektleitung: Bader, Michael, (PD Dr.), Mitarbeiter: Rosenberger, Wolfgang, Kooperationspartner: Universität Heidelberg, Institut für Arbeits- und Sozialmedizin, Prof. Triebig

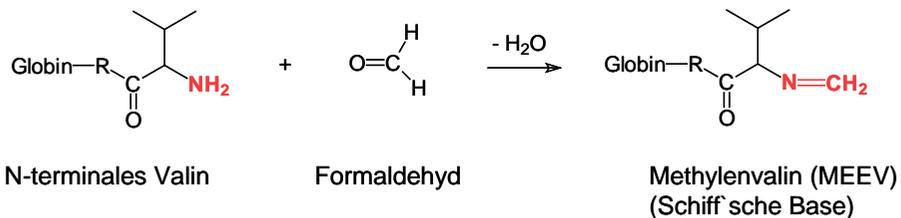


Abb. 1: Anbindung des Formaldehyds an das N-terminale Valin

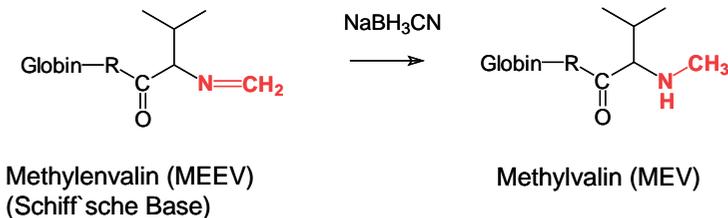


Abb. 2: Reduktion des Methylvalins mit Natriumcyanoborhydrid

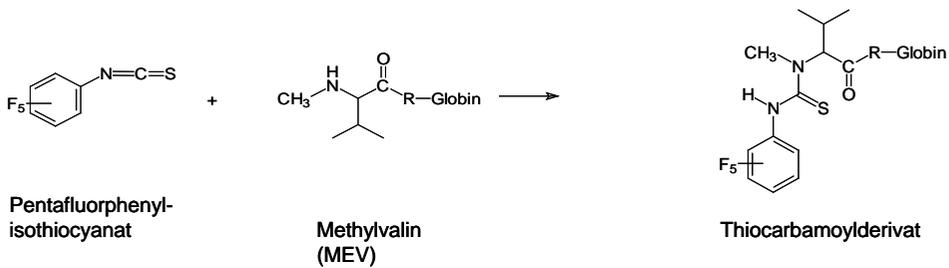


Abb. 3: Modifizierter Edman-Abbau

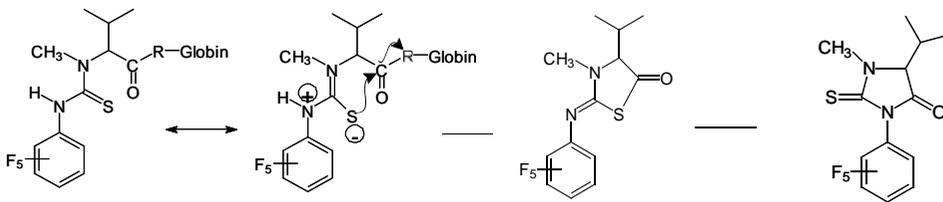


Abb. 4: Zyklisierungsreaktion unter Abspaltung des Globinrestes

Weitere Forschungsprojekte

Demografiemanagement in Klein- und Mittelunternehmen der Region: Innovationsplattform für alter(n) srelevantes Wissen (InnovAging)

■ Projektleitung: Gesamtprojekt: von Mitschke-Collande, Peter (Prof. Dr. rer. pol.), Fischer, Gisela (Prof. Dr. med.), Institut für Arbeitsmedizin: Rebe, Thomas (Dr. med.); Kooperationspartner: Leibniz Universität Hannover, Fachhochschule Hannover, Hochschule für Musik, Theater und Medien, Hannover Leibniz-Akademie Hannover, Stiftung Universität Hildesheim, Industrie- und Handelskammer Hannover, Bundesverband mittelständische Wirtschaft, Handwerkskammer Hannover, Förderverein Pro Hannover Region, Wirtschaftsclub Langenhagen e.V., Verein Deutscher Ingenieure e.V., Verband Deutscher Betriebs- und Werksärzte e.V., Verband deutscher Unternehmerinnen e.V. Landesgruppe Niedersachsen, Universal Design GmbH, Holtmann Messe+Event GmbH, Innovationsnetzwerk Niedersachsen, Sprengel Museum Hannover, Region Hannover, Projekt LernZeitAlter; Förderung: Europäische Union, Europäischer Fonds für regionale Entwicklung (EFRE)

Exposition und Belastung von Flugpersonal durch Organophosphate

■ Projektleitung: Bader, Michael (PD Dr. rer. nat.), Mitarbeiter: Rosenberger, Wolfgang.

Entwicklung von Analysemethoden zur Bestimmung von Aluminium und anderen Metallen in der Luft am Arbeitsplatz

■ Projektleitung: Wrbitzky, Renate (Prof. Dr. med.); Mitarbeiter: Rosenberger, Wolfgang; Förderung: Sachmittelförderung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Verbesserung der Schnittstelle zwischen Rehabilitationsklinik und Betrieb im Sinne einer arbeitsplatz-orientierten Rehabilitation (JobReha)

■ Projektleitung: Wrbitzky, Renate (Prof. Dr. med.), Rebe, Thomas (Dr. med.); Kooperationspartner: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.), Schwarze, Monika (Dr. P.H.), Schröder, Thomas (Dipl.-Dokumentar), Ristel, Nina

(Dipl.-Psych.), Koordinierungsstelle Angewandte Rehabilitationsforschung (KoReFo); Noll, Nicole, Czernitzki, Andrea und Cordes, Norbert - Deutsche BKK, Eisenhauer, Anke, Rodewald, Jürgen und Moesch, Wilhelm (Dr. med.), Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover, Jähnke, Markus - Postbeamtenkrankenkasse Bezirksstelle Hannover, Manecke, Ingra-A. (Dr. med.), Deutsche Post AG; Teumer, Frank (Dr. med.), Volkswagen Nutzfahrzeuge, Spallek, Michael (Dr. med.), EUGT e.V., Busche, Thilo (Dr. med.), Gesundheitszentrum Hannover, Kasprowski, Detlev (Dr. med.), Rehazentrum Bad Pyrmont, Heinz-Hubert Daalman (Dr. med.), Rehazentrum Bad Eilsen, Jacobs, Albrecht, Ambulantes Reha Centrum Braunschweig, Wehe, Heiko, Ambulantes Reha Centrum Wolfsburg; Förderung: Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover

Originalpublikationen

Osterhage K, Bader M, Rebe T, Rosenberger W, Wrbitzky R. Arbeitsmedizinische Untersuchung der Belastung und Beanspruchung von Arbeitnehmern aus der Hartmetallproduktion durch Wolfram, Cobalt und Nickel. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2010;45(4):178-183

Tsikas D, Wolf A, Mitschke A, Gutzki FM, Will W, Bader M. GC-MS determination of creatinine in human biological fluids as pentafluorobenzyl derivative in clinical studies and biomonitoring: Inter-laboratory comparison in urine with Jaffe, HPLC and enzymatic assays. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010;878(27):2582-2592

Buchbeiträge, Monografien

Bader M. N-(2-Carbamoylethyl)valin - Hämoglobin-Addukt von Acrylamid. In: Angerer J, Hartwig A. [Hrsg.]: Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe; Bd. 2; Analysen in biologischem Material; 6. Losebl.-Ausg., 19. Lfg Weinheim [u.a.]: Wiley-VCH [u.a.], 2010.

Bader M. N-(2-Carbamoylethyl)valine - haemoglobin adduct of acrylamide. In: Angerer J, Greim H. [Hrsg.]: The MAK-collection for occupational health and safety: Part IV, Biomonitoring methods; 12. Weinheim: Wiley-VCH, 2010. S.145-167

Bader M. N-methylpyrrolidon. In: Letzel S, Nowak D, Konietzko J, Dupuis H. [Hrsg.]: Handbuch der Arbeitsmedizin. Arbeitsphysiologie, Arbeitspsychologie, klinische Arbeitsmedizin, Prävention und Gesundheitsförderung. Losebl.-Ausg. Landsberg [u.a.]: ecomed Medizin, 2010.

Bader M, Barr D, Göen T, Schaller KH, Scherer G, Angerer J. Zuverlässigkeitskriterien einer analytischen Methode. In: Angerer J, Hartwig A. [Hrsg.]: Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe; Bd. 2; Analysen in biologischem Material; 6. Losebl.-Ausg., 19. Lfg Weinheim [u.a.]: Wiley-VCH [u.a.], 2010.

Bader M, Barr D, Göen T, Schaller KH, Scherer G, Angerer J. Reliability criteria for analytical methods. In: Angerer J, Greim H. [Hrsg.]: The MAK-collection for occupational health and safety: Part IV, Biomonitoring methods; 12. Weinheim: Wiley-VCH, 2010. S.55-101

Bader M, Will W, Tsikas D, Göen T. Interlaborvergleich zur Bestimmung von Kreatinin im Urin - Ergebnisse und Konsequenzen. In:

Griefahn B, Golka K, Hengstler JG, Bolt HM. [Hrsg.]: Dokumentationsband zur 50. Wissenschaftlichen Jahrestagung (16. - 19. Juni 2010) der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. Aachen: DGAU, 2010. S.84-88

Göen T, Mach C, Broding HC, Bader M, Drexler H. Untersuchung der Triarylphosphat-Exposition von Fluggesellschaft nach „Fume Events“. In: Griefahn B, Golka K, Hengstler JG, Bolt HM. [Hrsg.]: Dokumentationsband zur 50. Wissenschaftlichen Jahrestagung (16. - 19. Juni 2010) der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. Aachen: DGAU, 2010. S.652-654

Rebe T, Netz-Piepenbrink S, Johansson U, Bader M, Wrbitzky R. Verkehrsabhängige Katecholaminausscheidungen im Urin von Motorradfahrern. In: Griefahn B, Golka K, Hengstler JG, Bolt HM. [Hrsg.]: Dokumentationsband zur 50. Wissenschaftlichen Jahrestagung (16. - 19. Juni 2010) der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. Aachen: DGAU, 2010. S.118-121

Rosenberger W, Wrbitzky R, Göen T, Bader M. Bestimmung von Organophosphat-Flammschutzmitteln in der Luft am Arbeitsplatz und in Innenräumen mittels GC-MS. In: Griefahn B, Golka K, Hengstler JG, Bolt HM. [Hrsg.]: Dokumentationsband zur 50. Wissenschaftlichen Jahrestagung (16. - 19. Juni 2010) der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. Aachen: DGAU, 2010. S.609-613

Will W, Bader M, Cocker J, Göen T, Leng G. Interlaborvergleich zum Biomonitoring von Dimethylformamid und Dimethylacetamid - Ergebnisse und Konsequenzen für die analytische Praxis. In: Griefahn B, Golka K, Hengstler JG, Bolt HM. [Hrsg.]: Dokumentationsband zur 50. Wissenschaftlichen Jahrestagung (16. - 19. Juni 2010) der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. Aachen: DGAU, 2010. S.640-641

Wrbitzky R. N,N-Dimethylformamid. In: Letzel S, Nowak D, Konietzko J, Dupuis H. [Hrsg.]: Handbuch der Arbeitsmedizin. Arbeitsphysiologie, Arbeitspsychologie, klinische Arbeitsmedizin, Prävention und Gesundheitsförderung. Losebl.-Ausg. Landsberg [u.a.]: ecomed Medizin, 2010.

Abstracts

2010 wurden 14 Abstracts publiziert.

Promotionen

Choitz, Georg-Friedrich (Dr. med.): Untersuchung zur Ermittlung der Tatbestände im Feststellungsverfahren zu obstruktiven Atemwegserkrankungen in der Bauwirtschaft.

Geißler, Anette (Dr. med.): Die medizinische Zusammenhangesbegutachtung in Berufskrankheitenverfahren obstruktiver Atemwegserkrankungen (BK 1315, BK 4301 und BK 4302) im Bereich der BG Bau Hannover.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bader, Michael (PD Dr. rer. nat.): Mitglied der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und deren Arbeitsgruppen „Analysen in biologischem Material“, „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“ und „Hautresorption“; Sachverständiger für das Biological Exposure Indices Committee der American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH); Mitglied der Arbeitsgruppen „Gefahrstoffe“ und „Klinische Umweltmedizin“ der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM).

Rosenberger, Wolfgang: Gast im Arbeitskreis „Luftanalysen“ der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG).

Institut für Klinische Pharmakologie

■ Direktor: Prof. Dr. Jens Jordan

Tel.: 0511 / 532-2821 • E-Mail: Jordan.Jens@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/klinpharm.html

Forschungsprofil

Im Mittelpunkt der Forschungstätigkeit des Institutes stehen die funktionelle Charakterisierung des Autonomen Nervensystems sowie die Klinische Stoffwechselforschung einschliesslich L-Arginin/Stickstoffmonoxid (NO)-Stoffwechsel, oxidativer Stress und der Eicosanoid-Stoffwechsel. Kennzeichnend für den klinisch-pharmakologischen Forschungsansatz werden sämtliche Aspekte umfasst: von der biochemischen Grundlagenforschung und Analytik, zur Exploration neuer Therapieansätze, bis hin zur Untersuchung zugelassener Medikamente bezüglich ihrer Wirkung auf o.g. Stoffwechselwege und Vorgänge.

Forschungsprojekte

Erkrankungen des Autonomen Nervensystems

Ziel der patientenorientierten Forschung in der Klinischen Pharmakologie ist es, Grundlagenwissenschaften und klinische Anwendungen miteinander zu verbinden und die Ergebnisse in die Klinik, Forschung und Lehre an der MHH zu integrieren. Von der Arbeitsgruppe Herz-Kreislauf unter der Leitung von PD Dr. med. Jens Tank wird dabei die Thematik „Erkrankungen des Autonomen Nervensystems“ bearbeitet. Das Spektrum erstreckt sich über die Betreuung von Patienten mit seltenen Erkrankungen des autonomen Nervensystems, die patientenorientierte Forschung im Rahmen von klinischen Studien an gesunden Probanden und Patienten bis zum Tiermodell. Das beinhaltet die biochemische Grundlagenforschung und Verbesserung der Analytik, die Untersuchung genetischer Einflussfaktoren auf die Ätiologie und Pathogenese der Erkrankungen, die Exploration neuer Therapieansätze, die Untersuchung zugelassener Medikamente bezüglich einer veränderten Wirkung bei den Patienten sowie die Untersuchung der Pathomechanismen primärer autonomer Erkrankungen an Mausmodellen. Beispiele für Erkrankungen des autonomen Nervensystems sind das Baroreflexversagen, das idiopathische autonome Versagen (PAF), die Multisystematrophie (MSA) oder das posturale Tachykardiesyndrom (POTS). Zum Konzept des Instituts gehört auch, dass Patienten mit schweren Störungen der Blutdruck- und Herzfrequenzregulation in Kooperation mit den entsprechenden klinischen Abteilungen ambulant und stationär betreut und untersucht werden sowie das Heranführen von Studierenden an die Durchführung klinischer Studien.

Funktionsdiagnostik des autonomen Nervensystems

Im Funktionslabor können hochspezialisierte Untersuchungen zur Funktion des autonomen Nervensystems durchgeführt werden. Die Messmethoden erlauben die kontinuierliche und gleichzeitige Erfassung von arteriellem Blutdruck (Photoplethysmografie am Finger, Oszillometrie am Oberarm, intra-arterielle Blutdruckmessung), EKG, Schlagvolumen/Herzminutenvolumen/Widerstand (Impedanzkardiografie, Inertgas-Rückatmung), Atmung und sympathischer, vasokonstriktorischer Nervenaktivität (Mikroneurografie). Ein von der Arbeitsgruppe in Kooperation mit der Vanderbilt Universität, Nashville, TN, USA, entwickeltes Programm zur Biosignalerkennung und Biosignalanalyse ermöglicht die zeitnahe Auswertung der Tests sowie die Bewertung der Feinregulation des Herzkreislaufsystems auf der Grundlage der Herzfrequenzvariabilität, der Baroreflexfunktion und der sympathischen Nervenaktivität. In Kombination mit standardisierten Testverfahren der autonomen Kreislaufregulation und pharmakologischen Tests lassen sich im Ergebnis der Untersuchungen Rückschlüsse auf die Schwere und die Lokalisation einer vorliegenden Störung

ziehen. Die Differenzialdiagnose der Erkrankung wird dadurch verbessert und bildet gleichzeitig die Grundlage für eine Optimierung der Therapie zur Verbesserung der Lebensqualität dieser Patienten.

Klinische Studien

Das Methodenspektrum ermöglicht beim Einsatz in klinischen Studien die Testung von harten Endpunkten wie z.B. die Stehzeit auf dem Kipptisch oder den Effekt spezieller Therapieverfahren oder anderer Interventionen auf die sympathische vasokonstriktorische Nervenaktivität.

Wir gehen z.B. der Frage nach, wie eine Herzfrequenzsenkung durch Reduktion des Schrittmacherstroms am Sinusknoten (Ivabradin) Funktion und Steuerung des Kreislaufsystems beeinflusst. Bei den Probanden wird die Herzfrequenz durch Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmung (Reboxetin) artifiziell erhöht und POTS simuliert. Unter diesen Bedingungen wird gegen Placebo getestet, ob die Reduktion des Schrittmacherstromes (Ivabradin) der Blockade der Betarezeptoren (Metoprolol) hinsichtlich der Verbesserung der orthostatischen Toleranz überlegen ist. Die Ergebnisse dieser Studie könnten die Therapie von POTS verbessern, bei dem die führende klinische Symptomatik durch einen starken Anstieg der Herzfrequenz im Stehen verursacht wird. Direkte intranervale Messungen der sympathischen, vasokonstriktorischen Aktivität unter Ivabradin versus Placebo (ohne gleichzeitige Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmung) sollen zeigen, ob Ivabradin neben seiner Wirkung am Sinusknoten möglicherweise auch zentrale autonome Mechanismen beeinflusst. Dieses Wissen könnte für die Therapie der KHK bedeutsam sein, da sich abzeichnet, dass die Schrittmacherstrom-Blockade die KHK-Therapie erweitern wird. Genetische Fragestellungen untersuchen wir in Kooperation mit Kollegen der Vanderbilt Universität, Nashville Tennessee, die an Proben von Patienten nach einer funktionellen Mutation im HCN4-Gen (Schrittmacherkanalgen) suchen. Sollte eine solche neue Mutation gefunden werden, wird sie an einem in-vitro Modell getestet. Gemeinsam mit Kollegen aus Italien werden wir außerdem die autonome Funktionsdiagnostik an Familienmitgliedern einer Familie mit einer Mutation im HCN4-Gen durchführen.

Kooperationen mit anderen Kliniken bzw. Instituten der MHH

Die in der Arbeitsgruppe vorhandene Expertise soll langfristig im Rahmen von Kooperationen sowohl klinisch als auch in gemeinsame Forschungsprojekte an der MHH integriert werden.

Ein Forschungsschwerpunkt liegt dabei auf der Untersuchung neuer Therapieansätze bei der Behandlung der therapierefraktären Hypertonie. An der MHH werden innovative Verfahren zur Behandlung eingesetzt wie die elektrische Stimulation des Carotissinus oder die Katheterablation der sympathischen Innervation der Niere. In enger Kooperation mit der Abteilung für Nephrologie/Hypertensiologie, der Klinik für Kardiologie und der Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations-, und Gefäßchirurgie wollen wir die akuten und chronischen Auswirkungen dieser Therapien auf das sympathische Nervensystem besser verstehen. In Kooperation mit der Klinik für Nuklearmedizin werden wir versuchen die zentralnervöse Aktivierung durch elektrische Baroreflexstimulation mittels H2(15O) PET/CT bei Patienten mit refraktärer Hypertonie zu quantifizieren. Die Ergebnisse dieser Studien dienen auch einer besseren Auswahl der Patienten, die für eine solche Therapie in Frage kommen.

Zwischen der Klinik für Pneumologie, der Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations-, und Gefäßchirurgie und unserem Institut besteht eine Kooperation im Rahmen eines Pilotprojektes zur Untersuchung der sympathischen Nervenaktivität und der autonomen Kreislaufregulation nach Organtransplantation bzw. nach Implantation einer linksventrikulären Pumpe mit kontinuierlichem Fluss. Von besonderem Interesse ist hierbei neben der prinzipiellen Realisierbarkeit der Untersuchungen vor allem die Fragestellung, ob sich anhand der Untersuchungsergebnisse Hypothesen für weitere Studien generieren lassen, mit dem Ziel, die Prognose, Therapie und Rehabilitation dieser Patienten günstig zu beeinflussen.

Weiterhin soll in Kooperation mit dem Fraunhofer-Institut für Klinische Atemwegsforschung die mögliche Auswirkung einer kombinierten Feinstaub-Ozon Belastung auf das autonome Nervensystem untersucht werden. In einem ersten Kooperationsprojekt konnten wir zeigen, dass Herz-Kreislauf- und autonome Parameter inklusive die direkt

abgeleitete sympathische Nervenaktivität unter Ruhebedingungen und während autonomer Belastungstests nicht durch eine akute Ozonbelastung beeinflusst werden. Aufbauend auf diese ersten Ergebnisse sollen jetzt die Auswirkungen einer kombinierten Belastung genauer untersucht werden. Die dabei generierten Ergebnisse können dazu beitragen, den Zusammenhang zwischen Umwelttoxinen, immunologisch-pneumologischen und kardiovaskulären Erkrankungen besser zu verstehen.

Untersuchungen zum Einfluss von Extremalfaktoren

Neben den Erkrankungen des autonomen Nervensystems ist die Adaptation des vegetativen Nervensystems an den Einfluss von Extremalfaktoren ein Forschungsgebiet der Arbeitsgruppe. Im Rahmen eines BMBF Projektes untersuchen wir in Kooperation mit dem Institut für Mikrobiologische Probleme, Moskau, Russland, die Veränderungen des Herz-Kreislauf-Systems und seiner autonomen Regulation während Langzeitschwereelosigkeit (>6 Monate) an Bord der internationalen Raumstation (ISS). Dazu werden miniaturisierte Geräte (Gewicht 200 g) zur autonomen Funktionsdiagnostik entwickelt, die seit 2003 an Bord der ISS ununterbrochen im Einsatz sind. Bisher wurden Daten an insgesamt 19 Astronauten während 6 monatiger Schwerelosigkeit gewonnen. Schwerpunkte dieser Untersuchungen sind die Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität, des Herzzeitvolumens sowie der Orthostasetoleranz. Ab 2011 soll im Rahmen eines bilateralen Projektes zwischen der MHH und dem IBMP die 3D-Ballistokardiographie zusätzlich genutzt werden. Dazu wird ein neuentwickeltes Gerät zuerst in Parabelflügen getestet und dann an Bord der ISS eingesetzt. Diese Untersuchungen sind gleichzeitig ein Pilotprojekt für ein EU-Projekt zur 3D-Ballistokardiographie.

Weitere Forschungsprojekte

Monitoring von hämodynamischen Parametern und kardiovaskulärer Regulation für eine verbesserte Gesundheitskontrolle der Kosmonauten an Bord der Internationalen Raumstation (ISS);

■ Projektleiter: Jens Tank (PD Dr. med.); Kooperation: Roman Baevsky (Prof. Dr. med.), IBMP, Moskau, Rußland; Diedrich, André (Prof. Dr. med.), Division of Clinical Pharmacology, Vanderbilt University, USA; Förderung: BMBF Projekt

3D-Ballistocardiography in Microgravity.

■ Projektleiter: Jens Tank (PD Dr. med.); Kooperation: P-F. Migeotte, N. Pattyn, X. Neyt, Royal Military Academy, Electrical Engineering Dpt., Brussels, Belgium, Vrij Universiteit Brussel, Dept. of Biological Psychology, Brussels, Belgium; R.M. Baevsky, I. Funtova, IBMP, Moskau, Russland; Di Rienzo, P. Meriggi, P. Castiglioni, A. Faini, Fondazione Don Carlo Gnocchi Onlus, Polo Tecnologico, IRCCS „S.Maria Nascente“, Milano, Italy G. Ferrigno, A. Pedrocchi, C. Casellat, E.G. Caiani, Politecnico di Milano, Biomedical Engineering Dept., Milano, Italy; G.K. Prisk, University of California San Diego, Departments of Medicine and Radiology, San Diego, USA; André Diedrich (Prof. Dr. med.), Division of Clinical Pharmacology, Vanderbilt University School of Medicine, USA. Förderung: European Space Agency, AO-ILSRA-2009

Quantifizierung der zentralnervösen Aktivierung durch elektrische Baroreflexstimulation mittels H2(15O) PET/CT bei Patienten mit refraktärer Hypertonie

■ Projektleitung: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Klinik für Nuklearmedizin, Pichlmaier, Andreas Maximilian (Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, MHH, Menne, Jan (PD Dr. med.), Schmidt, Bernhard Magnus Wilhelm (PD Dr. med.), Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, MHH; Förderung: DFG Antrag gestellt

Effects of electrical baroreflex stimulation on sympathetic activity and renal hemodynamics

■ Projektleitung: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Klinik für Nuklearmedizin; Pichlmaier, Andreas Maximilian (Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und

Gefäßchirurgie; Menne, Jan (PD Dr. med.), Schmidt, Bernhard Magnus Wilhelm (PD Dr. med.), Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, MHH; Förderung: DFG Antrag gestellt

Effects of renal nerve ablation on sympathetic activity and renal hemodynamics

■ Projektleitung: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.), Klein, Gunnar (Prof. Dr. med.), Klinik für Kardiologie; Menne, Jan (PD Dr. med.), Schmidt, Bernhard Magnus Wilhelm (PD Dr. med.), Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, MHH

Autonome kardiovaskuläre Regulation bei transgenen Mäusen, die humanes alpha-Synuclein in Oligodendrozyten überexprimieren

■ Projektleitung: Tank, Jens (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Kooperation: DaCosta-Goncalves, Andrey (Dr. med.), Max Delbrück Centrum für Molekulare Medizin, Ubhi K., Rockstein E., Maslah E., UCSD, San Diego, California, USA

Influences of stroke location on sympathetic nervous system activity

■ Projektleitung: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.), Tank, Jens (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Lipp, Axel (Dr. med.), Klinik für Neurologie und Experimental Clinical Research Center, Charité, Berlin, Dengler, Reinhard (Prof. Dr. med.), Weißenborn, Karin (Prof. Dr. med.), Klinik für Neurologie, MHH; Förderung: Einzelförderung im IFB Schlaganfall, BMBF

Neue nicht invasive Techniken zur Untersuchung neutrophiler Atemwegsentzündung an einem Feinstaub-Ozon-Expositionsmodell

■ Projektleitung: Tank, Jens (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Hohlfeld, Jens (Prof. Dr. med.), Fraunhofer Institut für Klinische Atemwegsforschung; Förderung: DFG Antrag in Vorbereitung

Sympathikusaktivität bei Patienten mit Depression - Einflüsse von Psychotherapie und medikamentöser Therapie

■ Projektleitung: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.), Tank, Jens (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, MHH; Förderung: DFG Antrag in Vorbereitung

Sympathische Nervenaktivität und Hämodynamik bei Elite-Apnoetauchern: Interaktion von Apnoe und glossopharyngealer Inhalation

■ Projektleitung: Tank, Jens (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Dujic, Zeljko (Prof. Dr. med.), Department of Physiology and Biophysics, University of Split School of Medicine, André Diedrich (Prof. Dr. med.), Department of Medicine, Division of Clinical Pharmacology, Vanderbilt University School of Medicine, USA, Schulz-Menger, Jeanette (Prof. Dr. med.), Utz, Wolfgang (Dr. med.), Cardiac MRI Team, HELIOS-Klinikum Berlin

Bedeutung des I(f)-Schrittmacherstroms für die autonome kardiovaskuläre Regulation beim Menschen

■ Projektleitung: Heusser, Karsten (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Robertson, David (Prof. Dr. med.), Department of Medicine, Division of Clinical Pharmacology, Vanderbilt University School of Medicine, USA., Furlan, Raffaello (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Sympathikusaktivität und Kreislaufreflexe bei Patienten nach Lungentransplantation, Herztransplantation, nach kombinierter Herz-Lungentransplantation oder mit intrakorporal implantierten Herzunterstützungssystem im Vergleich zu gesunden Probanden

■ Projektleitung: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.), Tank, Jens (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Welte, Tobias (Prof. Dr. med.), Gottlieb, Jens (Dr. med.) Klinik für Pneumologie; Martin Strüber, (Prof. Dr. med.), Bara, (PD Dr. med.), Malehsa (Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie

Blood pressure lowering mechanisms of SGLT2 inhibition in patients with type 2 diabetes mellitus

■ Projektleitung: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.), Tank, Jens (PD Dr. med.); Kooperationspartner: PROFIL GmbH, Neuss, Germany; Boehringer-Ingelheim; Diedrich, André (Prof. Dr. med.), Department of Medicine, Division of Clinical Pharmacology, Vanderbilt University School of Medicine, USA; Förderung: Wirtschaft

Arzneimittelsicherheit - eine wissenschaftliche Analyse auf Grundlage von Verordnungsdaten

■ Projektleitung: Stichtenoth, Dirk (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schönermark, Matthias (Prof. Dr. med.), Epidemiologie, MHH; Förderung: Wirtschaft (KKH)

Evaluation und Implementierung eines elektronischen Arzneimittel-Expertensystems an der MHH

■ Projektleitung: Stichtenoth, Dirk (Prof. Dr. med.), Alz, Heike (Dr. rer. hum. biol.); Kooperationspartner: Zentralapotheke MHH, KIS-Arbeitsgruppe MHH

Optimierung der intersektoralen Arzneimitteltherapie an der MHH

■ Projektleitung: Stichtenoth, Dirk (Prof. Dr. med.), Alz, Heike (Dr. rer. hum. biol.); Kooperationspartner: Zentralapotheke MHH

Adipokines as Drug Targets to Combat Adverse Effects of Excess Adipose Tissue (ADAPT)

■ Projektleitung: Engeli, Stefan (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Eckel, Jürgen (Prof.), Düsseldorf, Koordinator des Gesamtprojekts, Arner, Peter (Prof.), Stockholm, Langin, Dominique (Prof.), Toulouse, Clément, Karine (Prof.), Paris, Vladimir Stich (Prof.), Prag, Boschmann, Michael (Dr. med.), Berlin; Förderung: EU, 7th Framework Programme (HEALTH-F2-2008-201100)

Determinanten und Korrelate der Gewichtszunahme nach erfolgreicher Gewichtsreduktion (Teilprojekt 2 im Verbund „Adipose Target“)

■ Projektleitung: Engeli, Stefan (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Blüher, Matthias (Prof.), Leipzig, Koordinator des Gesamtprojekts, Boschmann, Michael (Dr. med.), Berlin, Spranger, Jochen (Prof.), Berlin; Förderung: BMBF, Kompetenznetz ADIPOSITAS (01GI0830)

Regulation der Endocannabinoide durch Propofol während der Allgemeinanästhesie

■ Projektleitung: Engeli, Stefan (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Scheinichen, Dirk (Prof. Dr. med.) Anästhesie, MHH; Karst, Matthias (Prof. Dr. med.), Anästhesie MHH, Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Neurochirurgie MHH

Evaluation der Mikrodialyse für metabolische und klinisch-pharmakologische Fragestellungen

■ Projektleitung: Engeli, Stefan (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Batkai, Sandor (PhD), NIAAA, Rockville, USA; Förderung: Humboldt-Stiftung

Adipokine production in heart failure and adipocyte lipolysis in cardiac cachexia

■ Projektleitung: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.), Engeli, Stefan (PD Dr. med.); Kooperationspartner: SICA-HF Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure, ein europäisch-russisches Kooperationsprogramm (www.sica-hf.com); Förderung: Europäische Kommission, FP7, 241558

Analytik und Klinische Pharmakologie des L-Arginin/NO-Stoffwechselweges

■ Projektleitung: Tsikas, Dimitrios (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr. med.), Molekulare und Translationale Therapiestrategien, IFB MHH; Lücke, T. (Prof. Dr. med.), Pädiatrie der MHH, Probst, I. (Prof. Dr. rer. nat.) Institut für Biochemie, Georg-August-Universität Göttingen, Mariotti, F. (Dr.), AgroParisTech Nutrition Physiology and Ingestive Behavior, AgroParisTech, Paris, Frankreich; Förderung: Drittmittel der Kooperationspartner

Biomarker- und Arzneimittel-Analytik

■ Projektleitung: Tsikas, Dimitrios (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.), Klinische Chemie, MHH; Borlak, Jürgen (Prof. Dr.), Institut für Pharmako- und Toxikogenomikforschung, Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin; Förderung: Drittmittel der Kooperationspartner

Oxidativer Stress

■ Projektleitung: Tsikas, Dimitrios (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Klemptner, Jürgen (Prof. Dr. med.), Abteilung für Viszeral- und Transplantationschirurgie der MHH, Manns, Michael Peter (Prof. Dr. med.), Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Lindeman, J. (Dr.), Universität Leiden, Holland, Maassen, Norbert (Prof. Dr.), Arbeitsbereich Sportphysiologie, Sportmedizin der MHH, Rossi, R. (Dr.), Institute of Evolutionary Biology, Universität Siena, Italien, Mariotti, F. (Dr.), AgroParisTech Nutrition Physiology and Ingestive Behavior, AgroParisTech, Paris, Frankreich, Hohfeld, Jens (Prof. Dr. med.), Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin; Förderung: Drittmittel der Kooperationspartner

Originalpublikationen

Birkenfeld AL, Adams F, Schröder C, Engeli S, Jordan J. Metabolic Actions Could Confound Advantageous Effects of Combined Angiotensin II Receptor and Nephrylsin Inhibition. *Hypertension* 2011;57(2):e4-e5

Böhmer A, Jordan J, Tsikas D. HPLC-UV assay for human erythrocytic catalase activity by measuring glutathione as o-phthaldehyde derivative. *Anal Biochem* 2011;410(2):296-303

Boschmann M, Engeli S, Moro C, Luedtke A, Adams F, Gorzelnik K, Rahn G, Mähler A, Dobberstein K, Krüger A, Schmidt S, Spuler S, Luft FC, Smith SR, Schmidt HH, Jordan J. LMNA mutations, skeletal muscle lipid metabolism, and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(4):1634-1643

De Rop C, Picksak G, Stichtenoth DO. Gingivahyperplasie. *Med Monatsschr Pharm* 2010;33(1):23-24

Dreissigacker U, Wendt M, Wittke T, Tsikas D, Maassen N. Positive correlation between plasma nitrite and performance during high-intensity exercise but not oxidative stress in healthy men. *Nitric Oxide* 2010;23(2):128-135

Dzamonja G, Tank J, Heusser K, Palada I, Valic Z, Bakovic D, Obad A, Ivancev V, Breskovic T, Diedrich A, Luft FC, Dujic Z, Jordan J. Glossopharyngeal insufflation induces cardioinhibitory syncope in apnea divers. *Clin Auton Res* 2010;20(6):381-384

Haghikia A, Missol-Kolka E, Tsikas D, Venturini L, Brundiers S, Castoldi M, Muckenthaler MU, Eder M, Stapel B, Thum T, Haghikia A, Petrasch-Parwez E, Drexler H, Hilfiker-Kleiner D, Scherr M. Signal transducer and activator of transcription 3-mediated regulation of miR-199a-5p links cardiomyocyte and endothelial cell function in the heart: a key role for ubiquitin-conjugating enzymes. *Eur Heart J* 2010;DOI: 10.1093/eurheartj/ehq369

Haufe S, Engeli S, Budziarek P, Utz W, Schulz-Menger J, Hermsdorf M, Wiesner S, Otto C, Haas V, de Greiff A, Luft FC, Boschmann M, Jordan J. Cardiorespiratory fitness and insulin sensitivity in

overweight or obese subjects may be linked through intrahepatic lipid content. *Diabetes* 2010;59(7):1640-1647

Heusser K, Dzamonja G, Breskovic T, Steinback CD, Diedrich A, Tank J, Jordan J, Dujic Z. Sympathetic and Cardiovascular Responses to Glossopharyngeal Insufflation in Trained Apnea Divers. *J Appl Physiol* 2010;109(6):1728-1735

Heusser K, Tank J, Engeli S, Diedrich A, Menne J, Eckert S, Peters T, Sweep FC, Haller H, Pichlmaier AM, Luft FC, Jordan J. Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients. *Hypertension* 2010;55(3):619-626

Jordan J, Grassi G. Belly fat and resistant hypertension. *J Hypertens* 2010;28(6):1131-1133

Jumpertz R, Wiesner T, Blüher M, Engeli S, Batkai S, Wirtz H, Bosse-Henck A, Stumvoll M. Circulating Endocannabinoids and N-acyl-ethanolamides in Patients with Sleep Apnea - Specific Role of Oleoylethanolamide. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010;118(9):591-595

Krause P, Wätzig E, Acil H, König S, Unthan-Fechner K, Tsikas D, Probst I. Role of carbon monoxide and nitric oxide in adult rat hepatocytes proliferating in vitro: Effects of CAS 1609. *Nitric Oxide* 2010;23(3):220-226

McHugh J, Keller NR, Appalsamy M, Thomas SA, Raj SR, Diedrich A, Biaggioni I, Jordan J, Robertson D. Portal osmopressor mechanism linked to transient receptor potential vanilloid 4 and blood pressure control. *Hypertension* 2010;55(6):1438-1443

Picksak G, Höner zu Siederdisen C, Stichtenoth DO. Blutungsneigung unter selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern. *Med Monatsschr Pharm* 2010;33(6):217-218

Picksak G, Hörner zu Siederdisen C, Stichtenoth DO. Einfluss von PPI auf die Bioverfügbarkeit von Calcium-Präparaten. *AMT* 2010;28(5):171-172

- Picksak G, Stichtenoth DO. Hepatitis A vaccination three days before departure to Eastern Europe. *Med Monatsschr Pharm* 2010;33(7):261-262
- Picksak G, Stichtenoth DO. Allergic reactions after intravenous application of vitamin B12. *MMP* 2010;33:57-58
- Sato K, Urbano R, Yu C, Yamasaki F, Sato T, Jordan J, Robertson D, Diedrich A. The effect of donepezil treatment on cardiovascular mortality. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88(3):335-338
- Scheffers IJ, Kroon AA, Schmidli J, Jordan J, Tordoir JJ, Mohaupt MG, Luft FC, Haller H, Menne J, Engeli S, Ceral J, Eckert S, Erglis A, Narkiewicz K, Philipp T, de Leeuw PW. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(15):1254-1258
- Schleinitz D, Carmienke S, Böttcher Y, Tönjes A, Berndt J, Klötting N, Enigk B, Müller I, Dietrich K, Breitfeld J, Scholz GH, Engeli S, Stumvoll M, Blüher M, Kovacs P. Role of genetic variation in the cannabinoid type 1 receptor gene (CNR1) in the pathophysiology of human obesity. *Pharmacogenomics* 2010;11(5):693-702
- Schroeder C, Tank J, Heusser K, Busjahn A, Diedrich A, Luft FC, Jordan J. Orthostatic tolerance is difficult to predict in recurrent syncope patients. *Clin Auton Res* 2011;21(1):37-45
- Schwarz A, Modun D, Heusser K, Tank J, Gutzki FM, Mitschke A, Jordan J, Tsikas D. Stable-isotope dilution GC-MS approach for nitrite quantification in human whole blood, erythrocytes, and plasma using pentafluorobenzyl bromide derivatization: Nitrite distribution in human blood. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010;DOI: 10.1016/j.jchromb.2010.05.011
- Schwedhelm E, Bierend A, Maas R, Trinks R, Kom GD, Tsikas D, Böger RH. Redox-Generated Isoprostanes are Associated with Residual Platelet Activity in Aspirin-Treated Patients with Stable Coronary Heart Disease. *J Thromb Haemost* 2010;8(12):2662-2670
- Tank J, Baevsky RM, Funtova II, Diedrich A, Slepchenkova IN, Jordan J. Orthostatic heart rate responses after prolonged space flights. *Clin Auton Res* 2010;DOI: 10.1007/s10286-010-0106-2
- Tank J, Heusser K, Diedrich A, Luft FC, Jordan J. A novel pharmacological approach to determining parasympathetic heart rate reserve in human subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88(5):630-633
- Tank J, Heusser K, Schroeder C, Luft FC, Jordan J. Autonomic failure in a HIV-infected patient. *Clin Auton Res* 2010;20(4):263-265
- Thielecke F, Rahn G, Böhnke J, Adams F, Birkenfeld AL, Jordan J, Boschmann M. Epigallocatechin-3-gallate and postprandial fat oxidation in overweight/obese male volunteers: a pilot study. *Eur J Clin Nutr* 2010;64(7):704-713
- Thum T, Batkai S, Malinski PG, Becker T, Mevius I, Klempnauer J, Meyer HH, Frölich JC, Borlak J, Tsikas D. Measurement and diagnostic use of hepatic cytochrome P450 metabolism of oleic acid in liver disease. *Liver Int* 2010;30(8):1181-1188
- Tsikas D. GC-MS and HPLC methods for peroxynitrite (ONOO(-) and O(15)NOO(-)) analysis: a study on stability, decomposition to nitrite and nitrate, laboratory synthesis, and formation of peroxynitrite from S-nitrosoglutathione (GSNO) and KO(2). *Analyst* 2011;136(5):979-987
- Tsikas D. Identifying and quantifying contaminants contributing to endogenous analytes in gas chromatography/mass spectrometry. *Anal Chem* 2010;82(18):7835-7841
- Tsikas D, Böhmer A, Mitschke A. Gas chromatography-mass spectrometry analysis of nitrite in biological fluids without derivatization. *Anal Chem* 2010;82(12):5384-5390
- Tsikas D, Chobanyan-Jürgens K. Quantification of Carbonate by Gas Chromatography-Mass Spectrometry (dagger). *Anal Chem* 2010;82(19):7897-7905
- Tsikas D, Sandmann J, Beckmann B. Analysis of NO and its metabolites by mass spectrometry. Comment on „Detection of nitric oxide in tissue samples by ESI-MS“ by Z. Shen, A. Webster, K. J. Welham, C. E. Dyer, J. Greenman and S. J. Haswell. *Analyst* 2011;136(2):407-410; discussion 411
- Tsikas D, Schwarz A, Stichtenoth DO. Simultaneous measurement of [15N]nitrate and [15N]nitrite enrichment and concentration in urine by gas chromatography mass spectrometry as pentafluorobenzyl derivatives. *Anal Chem* 2010;82(6):2585-2587
- Tsikas D, Stichtenoth DO, Jordan J. Inorganic Nitrate for Blood Pressure Lowering. *Hypertension* 2011;57(2):e1-e2
- Tsikas D, Wolf A, Mitschke A, Gutzki FM, Will W, Bader M. GC-MS determination of creatinine in human biological fluids as pentafluorobenzyl derivative in clinical studies and biomonitoring: Inter-laboratory comparison in urine with Jaffe, HPLC and enzymatic assays. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010;878(27):2582-2592
- Tsikas D, Zoerner AA, Gutzki FM, Rossi R. On the mercapturic acid pathway of nitric oxide: is S-nitrosoglutathione present in the bile. *Hepatology* 2010;52(5):1858-9; author reply 1859-60
- Wiesner S, Birkenfeld AL, Engeli S, Haufe S, Brechtel L, Wein J, Hermsdorf M, Karnahl B, Berlan M, Lafontan M, Sweep FC, Luft FC, Jordan J. Neurohumoral and metabolic response to exercise in water. *Horm Metab Res* 2010;42(5):334-339
- Wolf C, Lorenzen JM, Stein S, Tsikas D, Störk S, Weidemann F, Ertl G, Anker SD, Bauersachs J, Thum T. Urinary asymmetric dimethylarginine (ADMA) is a predictor of mortality risk in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2010;DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.11.003
- Zoerner AA, Heusser K, Gutzki FM, Mitschke A, Tank J, Stichtenoth DO, Jordan J, Tsikas D. Unique pentafluorobenzylation and collision-induced dissociation for specific and accurate GC-MS/MS quantification of the catecholamine metabolite 3,4-dihydroxyphenylglycol (DHPG) in human urine. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010;DOI: 10.1016/j.jchromb.2010.06.022

Übersichtsarbeiten

Chaudhry IB, Jordan J, Cousin FR, Cavallaro R, Mostaza JM. Management of physical health in patients with schizophrenia: international insights. *Eur Psychiatry* 2010;25 Suppl 2:S37-40

Foley JE, Jordan J. Weight neutrality with the DPP-4 inhibitor vildagliptin: mechanistic basis and clinical experience. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:541-548

Jordan J. What rare autonomic disorders can teach us about human cardiovascular pharmacology. *Hypertension* 2010;56(5):811-813

Jordan J, Schlaich M, Redon J, Narkiewicz K, Luft FC, Grassi G, Dixon J, Lambert G, Engeli S, for the European Society of Hypertension Working Group on Obesity and the Australian and New Zealand Obesity Society. European Society of Hypertension Working Group on Obesity: obesity drugs and cardiovascular outcomes. *J Hypertens* 2011;29(2):189-193

May M, Jordan J. The Osmopressor-Response to Water Drinking. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011;300(1):R40-R46

May M, Jordan J. Betablockade bei Adipositas-assoziiierter Hypertonie: ein zweischneidiges Schwert. *Adipositas* 2010;4(2):91-94

Straznicky N, Grassi G, Esler M, Lambert G, Dixon J, Lambert E, Jordan J, Schlaich M, for the European Society of Hypertension Working Group on Obesity the Australian New Zealand Obesity Society. European Society of Hypertension Working Group on Obesity antihypertensive effects of weight loss: myth or reality. *J Hypertens* 2010;28(4):637-643

Tsikis D. Analytical methods for 3-nitrotyrosine quantification in biological samples: the unique role of tandem mass spectrometry. *Amino Acids* 2010;DOI: 10.1007/s00726-010-0604-5

Buchbeiträge, Monografien

Bader M, Will W, Tsikis D, Göen T. Interlaborvergleich zur Bestimmung von Kreatinin im Urin - Ergebnisse und Konsequenzen. In: Griefahn B, Golka K, Hengstler JG, Bolt HM. [Hrsg.]: Dokumentationsband zur 50. Wissenschaftlichen Jahrestagung (16. - 19. Juni 2010) der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. Aachen: DGAU, 2010. S.84-88

Abstracts

2010 wurden 36 Abstracts publiziert.

Promotionen

Markus Flentje (Dr. med.): Effekte von Thiolen auf die Aktivität der NO-Synthase und auf die Bioverfügbarkeit von NO: Evidenz für die Funktion der NO-Synthase als Oxyhämoglobin.

V. Vi Pham (Dr. med.): NO-Stoffwechselweg, oxidativer und nitrativer Stress und Rolle von Nitrit beim chronisch entzündlichen Rheumatismus: GC-MS/MS-Analyse der Biomarker 15(S)-8-iso-PGF_{2a} und 3-Nitrotyrosin im Urin.

Sabine Rothmann (Dr. rer. biol. hum.): Pilotstudie zur Wirkung von L-Arginin bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit nach Angioplastie und Methoden-Entwicklung zur Bestimmung von MDA in Plasma als PFB-Derivat.

Alexandra Schwarz (Dr. med.): Verteilung von Nitrit in Blutkompartimenten und Bedeutung der Carboanhydrase für den Transport, den Metabolismus und die Elimination von Nitrit: In vitro und in vivo Untersuchungen am Menschen.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Jordan, Jens (Prof. Dr. med.): Editorial Board Mitglied: Hypertension, Blood Pressure, Journal of Hypertension, American Journal of Physiology Regulatory, Associate Editor: Clinical Autonomic Research, Vorstandsmitglied: Arbeitsgemeinschaft Autonomes Nervensystem, European Federation of Autonomic Societies (EFAS), American Autonomic Society, Founding Member and Chair, Working Group on Obesity, European Society of Hypertension; Mitglied der Ethik-Kommission der MHH, Außerordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.

Stichtenoth, Dirk (Prof. Dr. med.): Editorial Board: International Journal of Clinical Pharmacology. Fachgutachter für: Archives of Toxicology, Arthritis Research and Therapy, Clinical Autonomic Research, Clin Pharmacokinet, DMW, Drug Evaluations, DMW, European J Pharmaceutical Sci, Exp Op Drug Metab Tox, Exp Op Pharmacol, J Exp Anim Sci, Kidney Blood Press Res, Lancet, u.a.; Mitglied der Landesethikkommission Niedersachsen.

Beil, Winfried (Prof. Dr. med.): Vorsitzender der Arzneimittelkommission der MHH.

Tank, Jens (PD Dr. med.): Reviewer Tätigkeit für: Hypertension, Clinical Autonomic Research, American Journal of Physiology, Circulation, Journal of Autonomic Neurosciences, Journal of Hypertension, American Journal of Hypertension, Clinical Journal of the American Society of Nephrology, Acta Astronautica, Aviation, Space and Environmental Medicine, u.a. Mitglied des Editorial Board bei "Clinical Autonomic Research"; Stellvertretender Ausschußvorsitzender bei der Landesethikkommission Berlin.

Tsikis, Dimitrios (PD Dr.): Editor: Journal of Chromatography B; International Journal of Analytical Chemistry. Editorial Board: Analytical Biochemistry; Current Pharmaceutical Analysis; Nitric Oxide. Fachgutachter für: Analytical Chemistry; Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Clinical Chemistry; Free Radical Biology; Nitric Oxide, Talanta, Journal of Chromatography A.

Engeli, Stefan (PD Dr. med.): Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Adipositas-Gesellschaft, Mitglied des Editorial Boards von ObesityFacts, Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Disease, Journal of Molecular Medicine. Reviewer Tätigkeit für: ObesityFacts, Nutrition & Metabolism in Cardiovascular Disease, Journal of Molecular, Medicine, Hypertension, Regulatory Peptides, Metabolism, British Journal of Pharmacology, Clinical Autonomic Research; Mitglied der Ethik-Kommission der MHH.

Institut für Pharmakologie

■ Direktor: Prof. Dr. Roland Seifert

Tel.: 0511 / 532-2805 • E-Mail: seifert.roland@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/pharmakologie.html

Forschungsprofil

Das Jahr 2010 stand für das Institut für Pharmakologie im Zeichen der Weiterentwicklung etablierter Projekte, der verstärkten Integration in Forschungsverbünde der MHH sowie der Etablierung neuer Forschungsschwerpunkte. Der übergreifende vom Institut bearbeitete Themenkomplex ist die Pharmakologie der transmembranären Signaltransduktion. Im Zentrum der wissenschaftlichen Aktivitäten des Instituts standen Untersuchungen zur Rolle G-Protein-gekoppelter Rezeptoren und von zyklischen Nucleotiden in der Signaltransduktion. Im diesjährigen Forschungsbericht wird das Projekt über das bakterielle zyklische Nucleotid c-di-GMP ausführlicher dargestellt. Aus diesem Projekt können sich neue Ansatzpunkte zur Entwicklung von antimikrobiell wirkenden Pharmaka ergeben. Weitere Forschungsschwerpunkte waren der Histamin H₄-Rezeptor (H₄R), Adenylylzyklasen (ACs), die zyklischen Pyrimidinnucleotide cCMP und cUMP sowie das Lesch-Nyhan-Syndrom (LNS).

H₄R: Das Projekt „Rolle des Histamin H₄-Rezeptors in der Pathogenese des Asthma bronchiale“ wurde als Teilprojekt B17 in den SFB 587 aufgenommen. Im Rahmen dieses Projektes wird der H₄R insbesondere in verschiedenen Populationen dendritischer Zellen analysiert. In einem Teilprojekt des Graduiertenkollegs 1441 analysieren wir die Rolle des H₄R in humanen eosinophilen Granulozyten. Diese Zellen spielen in der Pathogenese des Asthma bronchiale eine wichtige Rolle.

ACs: ACs katalysieren die Umwandlung von ATP in den Second Messenger cAMP und regulieren damit vielfältige Zellfunktionen. Im Zentrum der Forschung stehen die lösliche AC (sAC), die u. a. für die Spermienmotilität wichtig ist, und die membranäre AC₅, die für die Herzfunktion bedeutsam ist. Das Ziel des Projektes besteht darin, die Regulation und Funktion der verschiedenen ACs aufzuklären und neue, Isoform-selektive Inhibitoren zu entwickeln. sAC-Inhibitoren könnten als Kontrazeptiva für den Mann angewendet werden und AC₅-Inhibitoren als Pharmaka zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz.

cCMP und cUMP: Mithilfe unseres neuen Massenspektrometers API 5500 konnten wir sehr sensitive und spezifische cCMP- und cUMP-Detektionsmethoden etablieren und die Existenz dieser zyklischen Nucleotide in verschiedenen biologischen Systemen definitiv nachweisen. Ebenso konnten wir zeigen, dass die bakteriellen „AC“-Toxine CyaA von *B. pertussis* sowie Ödemfaktor von *B. anthracis* Cytidylyl- und Uridylylzyklaseaktivität besitzen. Der Stand der Forschung wurde auf einem Symposium der MHH am 8. 10. 2010 diskutiert und stellt die Basis für die Weiterentwicklung dieses neuen Forschungsgebietes dar.

LNS: Dem LNS liegt ein Defekt der X-chromosomalen Hypoxanthinphosphoribosyltransferase zugrunde. Durch den Defekt kommt es zu einem zwanghaften Selbstverletzungssyndrom. Das LNS stellt somit ein interessantes Modell für kompulsiv-obsessive Erkrankungen dar, die pharmakotherapeutisch bislang nur sehr schlecht behandelt werden können. Am Modell der B103-Neuroblastomzellen analysieren wir die Expression und Funktion von Signaltransduktionskomponenten, die möglicherweise pharmakologische Zielstrukturen zur Behandlung von Zwangserkrankungen darstellen können. Dieses Projekt wird in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Seelische Gesundheit der MHH durchgeführt.

Forschungsprojekte

Zyklische Dinukleotide: universelle bakterielle Signalmoleküle

Nukleosidische Verbindungen spielen in allen Domänen des Lebens eine entscheidende Rolle als Signalmoleküle. In Säugerzellen sind zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) und zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) als second messenger lange bekannt. Die Rolle von cCMP und cUMP als eukaryotische second messenger wird derzeit im Institut für Pharmakologie intensiv untersucht.

In Prokaryoten sind bisher sechs Nukleotid-basierte Signalmoleküle beschrieben worden. cAMP konnte 1965 erstmals in *E. coli* identifiziert werden. Es fungiert als Coaktivator des cAMP receptor proteins (CRP). Dieser cAMP-CRP-Komplex reguliert als Transkriptionsmodulator die Expression von ungefähr hundert Genen, die z.B. für den Transport und die Nutzung verschiedener Kohlenstoffquellen verantwortlich sind.

Über das Vorkommen von cGMP in Bakterien wurde lange Zeit kontrovers diskutiert, bis kürzlich in dem Cyanobakterium *Synechocystis* das cGMP-synthetisierende Enzym Guanylylzyklase Cya2 biochemisch und strukturell charakterisiert werden konnte. Im Rahmen einer Masterarbeit konnten wir zeigen, dass geringe Mengen an cUMP, aber nicht cCMP, in *E. coli* nachweisbar sind. Über dessen mögliche physiologische Bedeutung ist bisher nichts bekannt. Neben den zyklischen Nukleotiden sind weitere bakterielle Signalmoleküle, und zwar sowohl zyklische Dinukleotide als auch lineare Nukleotide, beschrieben worden. Das lineare Molekül Guanosin(bis)diphosphat (ppGpp) reguliert bei Nahrungsentzug und Stress zentrale Biosynthesewege und steuert so essentielle Funktionen wie Virulenz, Wachstum, Quorum sensing, Anpassung an physikalischen Stress und den programmierten Zelltod. Das Nukleotid Diadenosintetraphosphat (Ap4A) entsteht als Nebenprodukt der Aminoacyl-tRNA-Synthese. In Prokaryoten scheint der Ap4A-Stoffwechsel als Alarmsignal für oxidativen Stress, bei der Regulation von Virulenzfaktoren und der Toleranz gegenüber Antibiotika eine Rolle zu spielen. In *B. subtilis* konnte im Jahr 2008 zyklisches Diadenosinmonophosphat (c-di-AMP) erstmalig nachgewiesen werden. Dieses Molekül wird von dem DNA integrity scanning protein (DisA) synthetisiert, das eine Diadenylylzyklaseaktivität aufweist und inaktiviert wird, wenn die DNA Strangbrüche aufweist. C-di-AMP scheint somit Informationen über die DNA-Integrität im Rahmen von Zellteilungen zu liefern. Kürzlich konnte eine weitere mögliche Funktion dieses Moleküls gezeigt werden. *L. monocytogenes* als intrazelluläres Pathogen sezerniert c-di-AMP, das sich im Zytosol der Wirtszelle anreichert und dort Signalwege des angeborenen Immunsystems wie die Expression von Interferon- α induziert. Das breite Vorkommen c-di-AMP synthetisierender Zyklasten in unterschiedlichen Bakterien lässt auf eine wichtige Rolle von c-di-AMP als bakterielles Signalmolekül schließen.

c-di-GMP: der bekannteste second messenger in Bakterien

Das bakterielle Signalmolekül zyklisches Diguanosinmonophosphat (c-di-GMP) besteht aus zwei cGMP-Molekülen, die über ihre Phosphatgruppen miteinander verbunden sind. Erstmals beschrieben wurde c-di-GMP in *G. xylinus* als allosterischer Aktivator der Zellulosesynthase. Inzwischen ist seine Funktion als ubiquitärer lifestyle switch regulator allgemein anerkannt. C-di-GMP kontrolliert unter anderem den Übergang von der planktonischen, frei lebenden Form zu einem Zustand, in dem Bakterien sich an Oberflächen anheften und sessil werden. Steigende c-di-GMP-Konzentrationen induzieren die vermehrte Expression von Exopolysacchariden und adhäsiven Curli-Fimbrien. Bakterien stellen ihre Flagellen-vermittelte Motilität ein und ordnen sich in Mikrokolonien an, die zu Biofilmen werden können.

Synthese und Degradation des Moleküls erfolgen über Proteine, die die konservierten Domänen GGDEF oder EAL bzw. HD-GYP aufweisen. So findet sich bei Diguanylylzyklasen (DGC) die für die Synthese verantwortliche katalytische GGDEF-Domäne, während die für den Abbau verantwortlichen Phosphodiesterasen (PDE) EAL- oder HD-GYP-Domänen beinhalten. Beim Abbau von c-di-GMP entsteht zunächst das lineare Dinukleotid pGpG, aus dem dann wiederum 2 GMP-Moleküle gebildet werden. Da viele der GGDEF-, EAL- oder HD-GYP-Domänenproteine N-terminal mit unterschiedlichen sensorischen Domänen assoziiert sind, geht man davon aus, dass Synthese und Degradation von

c-di-GMP einer strengen Kontrolle als Antwort auf extra- oder intrazelluläre Stimuli unterliegen und die Aktivität der Enzyme in Abhängigkeit von Umweltbedingungen und Wachstumsphase erheblich variiert. Während die Proteine für Synthese und Degradation von c-di-GMP gut bekannt sind, so herrschte über die Effektorproteine von c-di-GMP mit Ausnahme der Zellulosesynthese lange Zeit Unklarheit. Inzwischen wurden einige Zielproteine (mit einer sogenannten PilZ-Proteindomäne) sowie Riboswitche als spezifische c-di-GMP-Interaktionspartner beschrieben.

Quantifizierung von zyklischen Dinukleotiden und deren Abbauprodukten mittels Massenspektrometrie. Der quantitative Nachweis dieser meist nur in geringen zellulären Konzentrationen vorkommenden Moleküle stellt dabei eine sehr große analytische Herausforderung dar. Die Flüssigchromatographie-gekoppelte Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS) als hochspezifische und sensitive Analysenmethode eignet sich daher besonders zum selektiven Nachweis dieser Analyten. In diesem Projekt wurden daher eine Reihe von LC-MS/MS Methoden etabliert, die den simultanen Nachweis und die Quantifizierung von über 30 Nukleotiden ermöglicht. Exemplarisch ist hier ein Originalchromatogramm der Metabolite cAMP, c-di-AMP, pApA, AMP, cGMP, c-di-GMP, pGpG und GMP dargestellt.

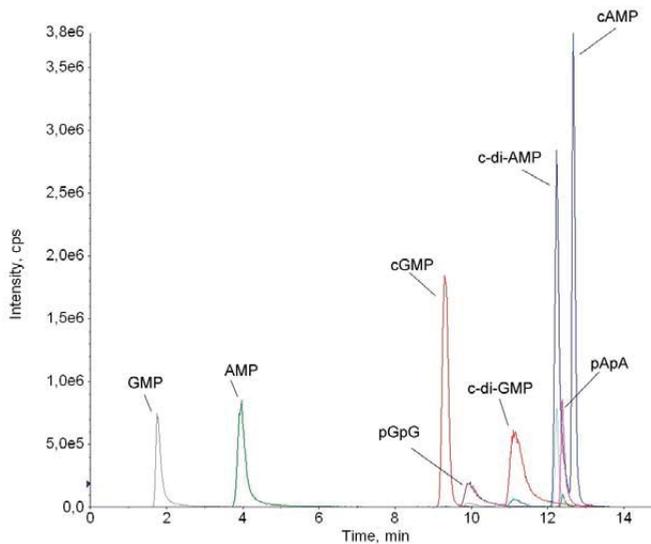


Abb.1: C-MS/MS Analyse zyklischer Dinukleotide sowie deren Abbauprodukte. Gezeigt ist ein Originalchromatogramm (SRM Modus) der verwendeten Standards.

Die Quantifizierung der zyklischen Dinukleotide und deren Abbauprodukte stellt die Voraussetzung für Untersuchungen an intakten Bakterien sowie rekombinanten Enzymen des zyklischen Nukleotidmetabolismus dar. Aufgrund der Verfügbarkeit dieser Schlüsseltechnologie im Institut für Pharmakologie haben sich innerhalb kürzester Zeit vielfältige wissenschaftliche Kooperationen ergeben.

c-di-GMP: Rolle bei der Bakterienmotilität und der Biofilmbildung. *E. coli* verfügt über 29 GGDEF/EAL-Gene, die für 12 GGDEF- und 10 EAL-Domänenproteine kodieren und über sieben Proteine, die beide Domänen aufweisen.

Der Übergang von der planktonischen zur sessilen Form wird am Ende der exponentiellen Wachstumsphase zu Beginn der stationären Phase induziert. Dabei überwiegt die Aktivität der DGCs gegenüber der der PDEs, wodurch c-di-GMP vermehrt gebildet wird. Das c-di-GMP-regulierte Effektorprotein YcgR reduziert die Flagellenaktivität und so die Motilität der Bakterien. YcgR als „molekulare Bremse“ interagiert dabei mit dem Flagellenmotorprotein MotA und verringert dessen Aktivität. Dieses Ergebnis zeigt, dass Bakterien, vermittelt durch die c-di-GMP Konzentration, ihre Motilität als Reaktion auf äußere Reize, wie ein verringertes Nahrungsangebot, verändern.

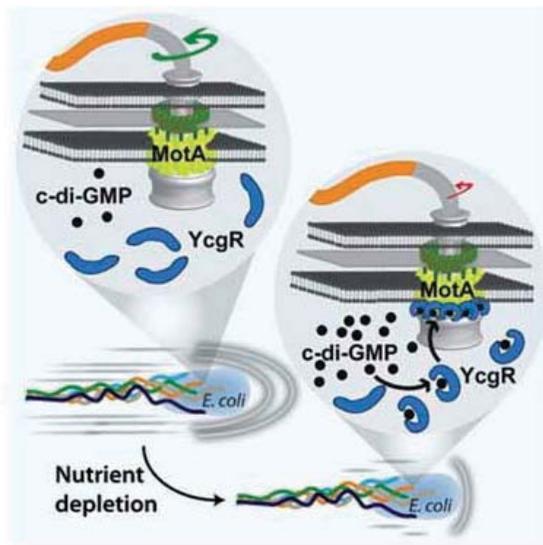


Abb.2: Modell der c-di-GMP-vermittelten Drosselung des Flagellenmotors von *E. coli*. Nach Bindung von c-di-GMP an das Zielprotein YcgR interagiert dieser Komplex mit dem MotA-Motorprotein und wirkt als molekulare Bremse. Damit wird die Flagellenrotation und letztlich die Schwimmgeschwindigkeit verringert. (aus: Boehm A et al, Cell 141 :107, 2010)

Die meisten Bakterien können als Anpassung an veränderte Umweltbedingungen Biofilme ausbilden. Sie adhären dazu im ersten Schritt an Oberflächen und an andere Bakterien, teilen sich und bilden Mikrokolonien. Durch die Sekretion von extrazellulären Matrixbestandteilen bilden Bakterien eine komplexe dreidimensionale Struktur aus, die ständig strukturellen Änderungen unterliegt. Die Biofilmmatrix besteht neben extrazellulären Matrixbestandteilen auch aus Zellen, Wasser, Umgebungsmaterial und sezernierten Nukleinsäuren, Glykoproteinen, Enzymen, Phospholipiden und Membranvesikeln. Diese fungiert dabei als mechanische Unterstützung der Struktur, als Diffusionsbarriere für Signalmoleküle und Nährstoffe und als Schutz vor dem Immunsystem des Wirtsorganismus. Die Multizellularität in Biofilmen hat gegenüber der planktonischen Lebensweise evolutionäre Vorteile für die Bakterien und gilt aus diesem Grund als Virulenzfaktor. Auch wenn Kommensalen-Biofilme auf Epitheloberflächen durchaus erwünscht sind und die Besiedlung mit Pathogenen reduzieren oder verhindern, so stellen bakterielle Biofilme ein großes medizinisches Problem dar. Das Bakterium *P. aeruginosa* ist ein gefürchteter Biofilmbildner in der Lunge von Patienten mit Zystischer Fibrose. Biofilme auf Implantatmaterial können zu chronischen Infektionen führen. Bakterien, die in Biofilmen organisiert sind, sind etwa 1000fach resistenter gegenüber klassischen Antibiotika und Bioziden als planktonisch lebende Formen. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, *in vitro* Modelle für die Biofilmbildung als Testsysteme für potentielle Pharmaka zu entwickeln. Wir haben ein Modell etabliert, dem die Adhärenz und Biofilmbildung von *P. aeruginosa* an die Oberflächen fixierter A549 Lungenepithelzellen zugrunde liegt.

Metabolismus und Signalwege zyklischer Dinukleotide: Angriffspunkte für innovative Pharmaka

Die Suche nach Alternativen zu klassischen Antibiotika zur Bekämpfung von bakteriellen Biofilmen steht unvermindert im Fokus der Infektionsforschung. Dabei sind verschiedene Möglichkeiten denkbar, um die Synthese bzw. die Wirkung des second messengers c di GMP zu verändern. Neben der möglichen Verhinderung der Dimerisierung und damit Aktivierung von DGCs ist eine spezifische Beeinflussung der Enzymaktivität durch Substratanaloga denkbar. In einem ersten Ansatz haben wir die Interaktion verschiedener 2',3'-O-(N-Methylantraniloyl) (MANT) bzw. 2',3'-O-(2,4,6-Trinitrophenyl) (TNP)-substituierter Trinukleotide mit der DGC YdeH aus *E. coli* untersucht. Die Affinität der

Nukleotidanaloga wurde mittels Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer (FRET) Analyse in Wettbewerbsstudien ermittelt. Die Inhibition der YedH Aktivität wurde mittels der neu etablierten LC-MS/MS Analytik bestimmt.

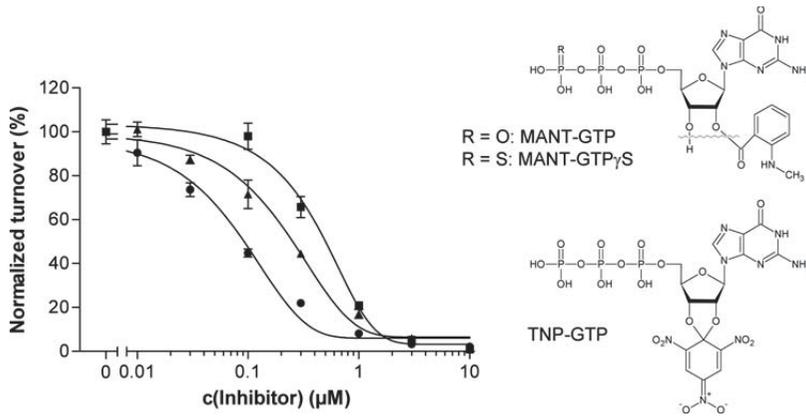


Abb.3: Inhibition der YedH DGC-Aktivität durch MANT-GTP (●), MANT-GTP γ S (■) und TNP-GTP (▲). Die DGC-Aktivität wurde mittels LC-MS/MS quantifiziert und auf die initiale Aktivität in Abwesenheit eines Inhibitors normalisiert. (aus: Spangler C et al, J Pharm Exp Ther 336:234, 2011)

Zielstrukturen zyklischer Dinukleotide sollen mittels c-di-GMP-gekoppelter Agarosen bzw. entsprechender capture compounds aufgereinigt und mittels Massenspektrometrie identifiziert werden. Hieraus könnten sich vielfältige, innovative Angriffspunkte für neue Pharmaka ergeben.

■ Projektleitung: Kaefer, Volkhard (Prof. Dr.), Wehling, Julia (M.Sc. Biomedizin), Burhenne, Heike (Dr.), Spangler, Christian (Dr.); Kooperationspartner: Jenal, Urs (Prof.), Biozentrum Basel, Gründling, Angelika (Dr.), Imperial College London, Döring, Gerd (Prof.), Universität Tübingen, Häussler, Susanne (Prof.), TWINCORE Hannover, Schwede, Frank (Dr.), Genieser, Hans-G. (Dr.), Biolog, Bremen; Förderung: MHH LOM-Mittel, Biolog, Bremen

Weitere Forschungsprojekte

Molekularanalyse membranärer Adenylzyklen

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: König, Burkhard (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Organische Chemie, Universität Regensburg, Sprang, Stephen (PhD), University of Montana, Missoula, MT, USA; Förderung: DFG Se 529/5-2

Rolle des Histamin H4-Rezeptors in der Pathogenese des Asthma bronchiale

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Neumann, Detlef (PD Dr. rer. nat.), Institut für Pharmakologie, MHH, Hartwig, Christina (Dr. rer. nat.), Institut für Pharmakologie, MHH; Förderung: DFG (SFB 587, Teilprojekt B17)

Analysis of histamine H1-, H2- and H4-receptors in human eosinophils

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Klinik für Dermatologie und Allergologie, MHH; Förderung: DFG (GRK 1441)

Molecular analysis of the histamine H4-receptor

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Buschauer, Armin (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Pharmazie, Universität Regensburg; Förderung: DFG (GRK 760)

Regulation of adenylyl cyclase in Lesch-Nyhan syndrome

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Frieling, Helge (Prof. Dr. med.), Bleich Stefan (Prof. Dr. med.), Zentrum für Seelische Gesundheit, MHH, Hyder, Jinnah (MD PhD), Emory University, Atlanta, GA, USA; Förderung: Lesch-Nyhan Children's Research Foundation

Substratspezifität von Phosphodiesterasen

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Sandner, Peter (Dr. rer. nat.), Bayer Healthcare, Wuppertal; Förderung: Bayer Healthcare

Substratspezifität der löslichen Guanylylzyklase

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Stasch, Peter (PD Dr. rer. nat.), Bayer Healthcare, Wuppertal; Förderung: Bayer Healthcare

Regulation der kardialen Adenylylzyklase-Aktivität im Ratten-Modell der Herzinfarkt-induzierten Herzinsuffizienz

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Albrecht-Küpper (Dr. rer. nat.), Bayer Healthcare, Wuppertal; Förderung: Bayer Healthcare

Entwicklung biochemischer Werkzeuge zur Analyse cCMP- und cUMP-bindender Proteine

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schwede, Frank (Dr. rer. nat.), Biolog, Bremen; Förderung: Biolog

Analyse von c-di-GMP und c-di-AMP als bakterielle Signalmoleküle

■ Projektleitung: Kaefer, Volkhard (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schwede, Frank (Dr. rer. nat.), Biolog, Bremen; Förderung: Biolog

Regulation des Histamin H4-Rezeptors in dendritischen Zellen

■ Projektleitung: Neumann, Detlef (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: StrucMed MHH

Molekularanalyse der löslichen Adenylylzyklase

■ Projektleitung: Kaefer, Volkhard (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Sprang, Stephen (PhD), University of Montana, Missoula, MT, USA; Förderung: StrucMed MHH

Identifikation cCMP-bindender Proteine

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Wolter, Sabine (Dr. rer. nat.), Institut für Pharmakologie, MHH; Förderung: StrucMed MHH

Regulation der Adenylylzyklase in B103-Neuroblastomzellen als Modell für das Lesch-Nyhan-Syndrom

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Frieling, Helge (Prof. Dr. med.), Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.), Zentrum für Seelische Gesundheit, MHH, Hyder, Jinnah (MD PhD), Emory University, Atlanta, GA, USA; Förderung: StrucMed MHH

Molecular and pathophysiological analysis of the histamine H4-receptor

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.), Neumann, Detlef (PD Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Konsortium der europäischen H4-Rezeptor-Forscher; Förderung: EU COST-Action BM0806

Molecular analysis of the bacterial exotoxins CyaA, edema factor and ExoY

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Frank, Dara (PhD), Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI, USA; Tang, Wei-Jen (PhD), University of Chicago, Chicago, MI, USA

Interaction of stereoisomers of salbutamol, fenoterol, salmeterol and formoterol with the beta2-adrenergic receptor

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Wainer, Irving (PhD), National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

Regulation der anti-CD3-induzierten Synthese von IFNgamma und IL-4 durch Histamin in T-Zellen der Maus

■ Projektleitung: Neumann, Detlef (PD Dr. rer. nat.)

Originalpublikationen

Boehm A, Kaiser M, Li H, Spangler C, Kasper CA, Ackermann M, Kaever V, Sourjik V, Roth V, Jenal U. Second messenger-mediated adjustment of bacterial swimming velocity. *Cell* 2010;141(1):107-116

Desch M, Schinner E, Kees F, Hofmann F, Seifert R, Schlossmann J. Cyclic cytidine 3',5'-monophosphate (cCMP) signals via cGMP kinase I. *FEBS Lett* 2010;584(18):3979-3984

Emmrich T, El-Tayeb A, Taha H, Seifert R, Müller CE, Link A. Synthesis of a hydrolytically stable, fluorescent-labeled ATP analog as a tool for probing adenyllyl cyclases. *Bioorg Med Chem Lett* 2010;20(1):232-235

Geiger S, Nickl K, Schneider EH, Seifert R, Heilmann J. Establishment of recombinant cannabinoid receptor assays and characterization of several natural and synthetic ligands. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2010;382(2):177-191

Ghorai P, Kraus A, Birnkammer T, Geyer R, Bernhardt G, Dove S, Seifert R, Elz S, Buschauer A. Chiral NG-acylated hetarylpropylguanidine-type histamine H2 receptor agonists do not show significant stereoselectivity. *Bioorg Med Chem Lett* 2010;20(10):3173-3176

Göttle M, Dove S, Kees F, Schlossmann J, Geduhn J, König B, Shen Y, Tang WJ, Kaever V, Seifert R. Cytidylyl and uridylyl cyclase activity of bacillus anthracis edema factor and Bordetella pertussis CyaA. *Biochemistry* 2010;49(26):5494-5503

Malone JG, Jaeger T, Spangler C, Ritz D, Spang A, Arrieu-erloux C, Kaever V, Landmann R, Jenal U. YfiBNR mediates cyclic di-GMP dependent small colony variant formation and persistence in *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS Pathog* 2010;6(3):e1000804

Nachtigall J, Schulz D, Beil W, Süßmuth RD, Fiedler HP. Aranciamycin anhydride, a new anthracycline-type antibiotic isolated from *Streptomyces* sp. Tu 6384(*). *J Antibiot (Tokyo)* 2010;63(7):397-399

Ritter B, Kilian P, Reboll MR, Resch K, Distefano JK, Frank R, Beil W, Nourbakhsh M. Differential Effects of Multiplicity of Infection on *Helicobacter pylori*-Induced Signaling Pathways and Interleukin-8 Gene Transcription. *J Clin Immunol* 2010;DOI: 10.1007/s10875-010-9467-5

Sander K, Kottke T, Hoffend C, Walter M, Weizel L, Camelin JC, Ligneau X, Schneider EH, Seifert R, Schwartz JC, Stark H. First metal-containing histamine H3 receptor ligands. *Org Lett* 2010;12(11):2578-2581

Schneider EH, Schnell D, Strasser A, Dove S, Seifert R. Impact of the DRY motif and the missing „ionic lock“ on constitutive activity and G-protein coupling of the human histamine H4 receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;333(2):382-392

Schneider EH, Strasser A, Thurmond RL, Seifert R. Structural requirements for inverse agonism and neutral antagonism of indole-, benzimidazole-, and thienopyrrole-derived histamine H4 receptor ligands. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;334(2):513-521

Schnell D, Burleigh K, Trick J, Seifert R. No evidence for functional selectivity of proxyfan at the human histamine H3 receptor coupled to defined Gi/Go protein heterotrimer. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;332(3):996-1005

Schnell D, Seifert R. Modulation of histamine H(3) receptor function by monovalent ions. *Neurosci Lett* 2010;472(2):114-118

Schnell D, Strasser A, Seifert R. Comparison of the pharmacological properties of human and rat histamine H(3)-receptors. *Biochem Pharmacol* 2010;80(9):1437-1449

Spangler C, Böhm A, Jenal U, Seifert R, Kaever V. A liquid chromatography-coupled tandem mass spectrometry method for quantitation of cyclic di-guanosine monophosphate. *J Microbiol Methods* 2010;81(3):226-231

Übersichtsarbeiten

Neumann D, Beermann S, Seifert R. Does the histamine H4 receptor have a pro- or anti-inflammatory role in murine bronchial asthma. *Pharmacology* 2010;85(4):217-223

Schneider EH, Seifert R. Sf9 cells: a versatile model system to investigate the pharmacological properties of G protein-coupled receptors. *Pharmacol Ther* 2010;128(3):387-418

Buchbeiträge, Monografien

Resch K, Martin MU, Kaever V. Immunpharmakologie : 48 Tabellen. Stuttgart: Ulmer, 2010. 299 S. (Utb)

Abstracts

2010 wurden 30 Abstracts publiziert.

Promotionen

Heike Burhenne: Entwicklung eines neuartigen Kartuschensystems zur automatisierten Probenvorbereitung bei der Quantifizierung von Pharmaka mittels Massenspektrometrie.

Corinna Spangler: Molecular and Cellular Analysis of the „Adenylyl Cyclase“ Exotoxins from *Bacillus anthracis* and *Bordetella pertussis*.

Christian Spangler: Fluorimetric and Mass-Spectrometric Methods for Analysis of GTP-Converting Signal-Transducing Proteins and Enzymes.

Sarah Honisch: Die Non-Rezeptortyrosinkinase c-Src und die Ca²⁺/Calmodulin-abhängige Proteinkinase CaMKII in Apoptose und Morphologie renaler MDCK-Zellen.

Diplome

Moritz Winterhoff: Massenspektrometrische Untersuchungen zum transmembranären Transport zyklischer Nukleotide.

Master

Julia Wehling: Analyse bakterieller nukleosidischer Signalmoleküle mittels Flüssigphasenchromatographie-gekoppelter Massenspektrometrie.

Michael Reinartz: Molecular Interaction of Fenoterol Stereoisomers with the beta₂-Adrenoceptor.

Wissenschaftspreise

Roland Seifert: Lehrpreis für das 3. Studienjahr der Studierendenschaft der MHH; 2. Platz, Lehrpreis für das 3. Studienjahr Medizin der MHH.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Seifert, Roland (Prof. Dr. med.): Associate Editor für das Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics; Gutachter für Organisationen der Forschungsförderung (Deutsche Forschungsgemeinschaft, Organisationen der Forschungsförderung in Frankreich, den Niederlanden und Tschechien); Gutachter für wissenschaftliche Zeitschriften (Molecular Pharmacology, Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Trends in Pharmacological Sciences, Minireviews in Medicinal Chemistry, European Biophysical Journal, Journal of the American Chemical Society, Biochemistry, Journal of Neurochemistry, Circulation, PLoS ONE, Respiration Research); Gutachter für die Besetzung verschiedener W2- und W3-Professuren für Pharmakologie; Gutachter für Habilitationen im Fach Pharmakologie; Mitglied der Weiterbildungskommission der DGPT, Prüfungsvorsitzender „Fachpharmakologie DGPT“; Organisator eines Symposiums über „cCMP und cUMP: Neue Second Messenger“ am 8. 10. 2010 an der MHH; Mentor für die Studienstiftung des deutschen Volkes; Stellvertretender Sprecher des Kompetenzzentrums für geschlech-

tersensible Medizin an der MHH.

Kaever, Volkhard (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter für das Journal of Chromatography, Arthritis and Rheumatism.

Neumann, Detlef (PD Dr. rer. nat.): Gutachter für das Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.

Institut für Toxikologie

■ Direktor: Prof. Dr. Ingo Just

Tel.: 0511 / 532-2914 • E-Mail: just.ingo@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/toxicology.html

Forschungsprofil

Proteintoxine aus Clostridien sind Auslöser verschiedener Erkrankungen, wie z. B. Antibiotika-assoziierte pseudomembranöse Colitis (Toxine A und B von *C. difficile*), toxisches Schock-Syndrom (letales Toxin von *C. sordellii*), Wundstarrkrampf (Tetanustoxin aus *C. tetani*) sowie Botulismus (verschiedene Botulinus-Neurotoxine aus *C. botulinum*). Schwerpunkt der Abteilung ist die Aufklärung der biologischen Wirkung dieser bakteriellen Proteintoxine. Hierzu gehören die Aufklärung des molekularen und zellulären Wirkmechanismus der Toxine und die detaillierte Beschreibung des zellulären Aufnahmewegs sowie die Charakterisierung der funktionellen Kon-sequenzen der Toxinwirkung für die Zielzelle. Die Kenntnis des molekularen Wirkmechanismus dieser Toxine führt zu einem vertieften Verständnis des Krankheitsgeschehens und ermöglicht die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien. Darüber hinaus können einige Toxine auf der Basis ihres molekularen Wirkmechanismus als hochspezifisch wirkende Therapeutika (z. B. Botulinumneurotoxine) eingesetzt werden.

Forschungsprojekte

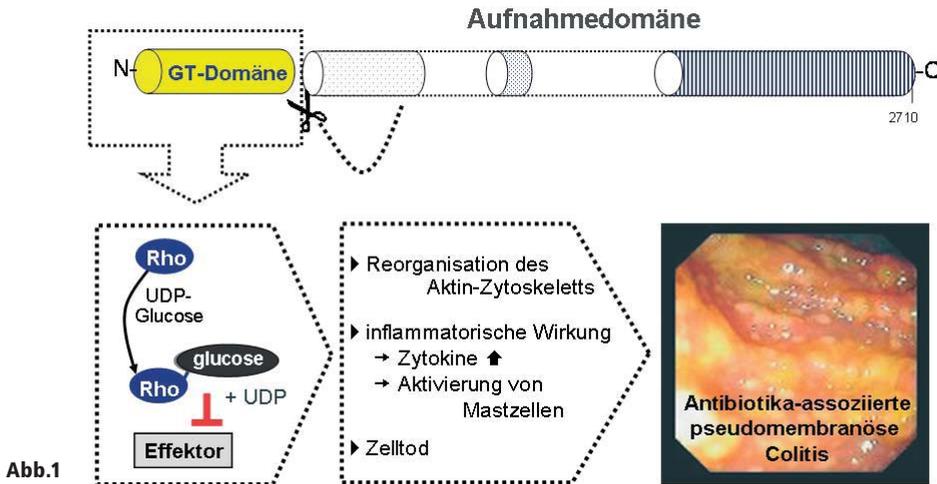
Clostridium difficile Toxine A und B

Clostridium difficile gilt als Auslöser der Antibiotika-assoziierten Diarrhöe (CDAD). Eine Besiedlung des Darms mit dem Sporenbildner *Clostridium difficile* wird normalerweise durch eine intakte physiologische Darmflora verhindert. Wird diese jedoch durch Breitspektrumantibiotika, Zytostatika oder Immunsuppressiva geschädigt, kann es zu einer Besiedlung des Colons mit *Clostridium difficile* kommen. Die Symptomatik variiert vom einfachen, selbstlimitierenden Durchfall über die schwere blutige Diarrhöe bis hin zur pseudomembranösen Colitis. Die schwerste Verlaufsform stellt das toxische Megacolon mit Ileus dar. Bis Ende des letzten Jahrhunderts war die *Clostridium difficile* assoziierte Durchfallerkrankung (CDAD) eine relativ häufige, aber ungefährliche nosokomiale Infektion. Vor ein paar Jahren wurde in Kanada, den USA und Großbritannien über das epidemische Auftreten einer schweren Form der CDAD in verschiedenen Krankenhäusern berichtet, die durch eine erheblich verstärkte Symptomatik und eine deutlich erhöhte Letalität von bis zu 30 % charakterisiert war. Als Auslöser dieser Epidemie wird der hypervirulente Stamm mit der Bezeichnung 027 (NAP1/027) verantwortlich gemacht.

Die meisten Stämme von *Clostridium difficile* koexprimieren die Proteintoxine Toxin A und Toxin B. Sie sind beide auf dem Pathogenitätslokus PaLoc kodiert und werden von den vegetativen Formen der Clostridien gebildet und abgegeben. Die beiden Toxine sind homologe einkettige Proteintoxine, die aus zwei funktionellen Domänen bestehen: der Aufnahme- und der Gluco-syltransferase-Domäne. Die Transport-Domäne besteht aus drei Subdomänen, der C-terminal gelegenen Rezeptorbinde-Domäne, Transmembran-Domäne sowie der Cysteinprotease-Domäne (Abb. 1).

Die Rezeptorbindedomäne besteht aus repetitiven Peptidbereichen, die an Zuckerstrukturen binden und so die Bindung des Toxins an die Zielzelle erlauben. Nach der Bindung erfolgt die rezeptorvermittelte Endozytose in Vesikeln, die angesäuert werden. Die Ansäuerung induziert eine Umfaltung des Toxinmoleküls, in dessen Folge sich die Transmembrandomäne in die Vesikelmembran einlagert. Dadurch entsteht eine transiente Pore, durch die die Glucosyltransferase-Domäne aus dem Lumen des Vesikels in das Zytoplasma geschleust wird. Die dritte Subdomäne ist eine Cysteinprotease, die die Glucosyltransferase-Domäne proteolytisch vom Rest des Toxins abspaltet. Die Transferasedomäne kann sich jetzt

frei im Cytoplasma bewegen. Die Zielproteine sind die kleinen GTP-bindenden Proteine der Rho-Subfamilie (insbesondere RhoA, Rac1, Cdc42, TC10 und RhoG), die mono-glucosyliert und dadurch inaktiviert werden.



Die Rho-Proteine sind die Hauptregulatoren des Aktinzytoskeletts und aller Aktin-basierten Zell-funktionen. Darüber hinaus sind die Rho-Proteine an der Zellzykluskontrolle, der Genexpression und der Apoptose beteiligt. Die Mono-glucosylierung findet in der funktionell bedeutsamen Effektorregion der Rho-Proteine statt. Hierdurch wird die Signalweitergabe (Effektorkopplung) vollständig blockiert. Über diesen Mechanismus werden alle Rho-abhängigen Signalwege blockiert.

Die biologische Wirkung von Toxin A und B auf kultivierte Zellen lässt sich in die zytopathische Wirkung, die Zerstörung des Aktinzytoskeletts und die zytotoxische Wirkung (die Auslösung des Zelltodes) unterteilen. Aufgrund von Homologieschlüssen gilt in der Literatur als gemeinhin gesichert, dass die Toxine A und B ihre Aktinzytoskelett-modulierende Wirkung ausschließlich über die Inaktivierung von RhoA vermitteln. Der Schluss basiert auf den Befunden, dass das clostridiale Exoenzym C3, das ausschließlich RhoA/B/C inaktiviert, zu gleichen zytoskelettalen Veränderungen führt wie die Toxine A und B. Direkte experimentelle Befunde hierzu gibt es nicht. Diese als gesichert geltende Einschätzung wurde von uns infrage gestellt, und zwar basierend auf der Wirkung von Isoformen von Toxin A und B, welche die gleichen morphologischen Veränderungen hervorrufen, aber ausschließlich Rac, nicht jedoch Rho glucosylieren.

Konstitutiv aktive Rho-Mutanten zeigen durch den inhibierten GTPase-Zyklus eine permanent GTP-gebundene Form. Diese Form ist nicht glucosylierbar, da die Hydroxylgruppe der Akzeptoraminosäure Threonin-37 bzw. -35 intramolekular verborgen ist. Die ektope Expression von konstitutiv aktivem RhoA, Rac1 und Cdc42 zeigte, dass ausschließlich die Rac-Form in der Lage war, vor den zytopathischen Wirkungen von Toxin A/B zu schützen.

Rho-Mimics (IpgB1 und 2) sind bakterielle Effektorproteine, die von Shigellen über einen Typ-III-Sekretionsmechanismus abgegeben werden und die Funktion von aktiven Rho-Proteinen simulieren. Ausschließlich die ektope Expression des Rac-Mimic IpgB1 schützte vor der zytopathischen Wirkung von Toxin B, nicht jedoch die von IpgB2 (RhoA-Mimic). Somit konnte mit zwei unterschiedlichen experimentellen Ansätzen gezeigt werden, dass der zytopathische, d. h. Aktinzytoskelett-zerstörende Effekt ausschließlich über das Substratprotein Rac1 vermittelt wird. Die Inaktivierung von Rac1 durch die Glucosylierung führt also zu einer Reorganisation des Aktinzytoskeletts, während die Glucosylierung von Rho und Cdc42 andere Auswirkungen zeigt.

Der zytotoxische Effekt (Zelltod) der Toxine lässt sich erst nach ca. 24 Stunden Inkubation von kultivierten Zellen detektieren. Als Zeichen einer relativ frühen Phase der Apoptose nimmt die Annexin-V-Färbung zu. Darüber hinaus wurde im vergleichbaren Zeitfenster die Aktivierung der Caspase-9, -8 und -3 gezeigt. Durchschnittlich gehen nach 48-stündiger Behandlung 30 % der Zellen in die Apoptose. Die verbleibenden 70 % scheinen Apoptose-resistent zu sein. Synchronisiert man die Zellen jedoch mittels des Thymidin-Doppelblocks, so werden über 90 % der Zellen empfindlich für die Toxin-induzierte Apoptose. Damit ist die Toxin-induzierte Apoptose Zell-Zyklus-abhängig und synchronisierte Zellen reagieren viel empfindlicher auf die pro-apoptischen Signale. Die Toxin-induzierte Apoptose wurde sowohl in synchronisierten als auch in nicht-synchronisierten Zellen vollständig durch Pan-Caspase-Inhibitoren blockiert. Dies bedeutet, dass der Toxin-induzierte Zelltod vollständig Caspase-vermittelt ist.

Obwohl in der Literatur berichtet wird, dass insbesondere Toxin A initial durch einen mitochondrialen Schaden die Apoptose auslöst, konnten wir zwar die Cytochrom-C-Freisetzung zeigen, aber erst, nachdem bereits Caspasen aktiviert waren. Darüber hinaus konnten wir eindeutig - unter Verwendung von p53^{-/-}-Colonozyten - den Beweis erbringen, dass p53 nicht in die Toxin A-vermittelte Apoptose eingeschaltet ist. Durch Verwendung von Isoformen von Toxin A/B (die ein unterschiedliches Muster an Rho GTPasen inaktivieren) war abzuleiten, dass der zytotoxische Effekt durch Inaktivierung von RhoA vermittelt wird. Weiterhin haben unsere Untersuchungen gezeigt, dass Caspase-3 erstaunlicherweise proximal im Signalweg eingeschaltet ist und dass Caspase-8 und -9 eher distal zu lokalisieren sind. Darüber hinaus gibt es Befunde, dass initial durch die Toxine eine Non-Caspase-Protease aktiviert wird, die dann die Aktivierung der Caspase-3 bewirkt und den Apoptose-Vorgang startet.

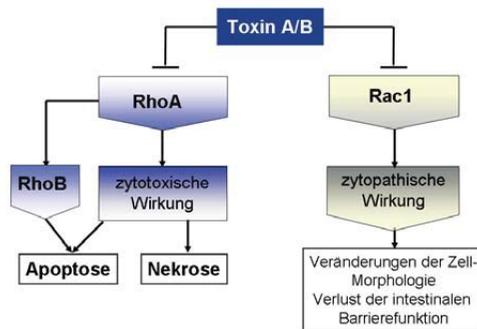


Abb.2

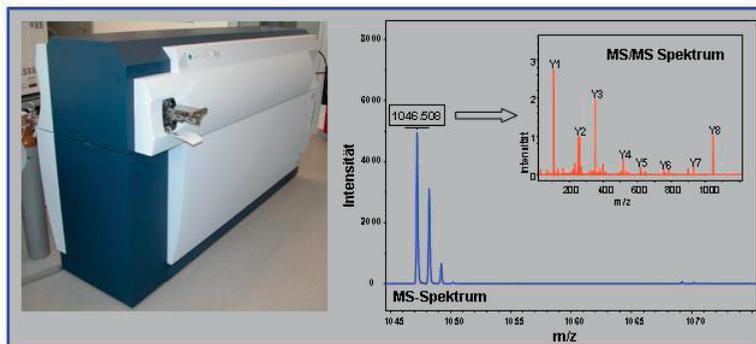


Abb.3

Da sowohl Toxin A als auch Toxin B zeitgleich zur Entwicklung des zytotoxischen Effektes eine Hochregulation und Aktivierung der RhoB GTPase bewirken, wurde untersucht, ob RhoB in einem kausalen Zusammenhang mit der pro-apoptotischen Wirkung der Toxine steht. Diese Frage war bedeutsam, da die Toxine nicht nur eine Hochregulation, sondern auch eine Aktivierung des RhoBs bewirken. RhoB ist also nach der Toxinbehandlung in den Zellen signalkompetent. Eine Überexpression von RhoB in Wildtyp-Form oder in der konstitutiv aktiven Form bewirkt keine Apoptose. Dieses bedeutet, dass neben dem aktiven RhoB noch ein weiterer Spieler vorhanden sein muss. Dieser weitere Spieler wurde als RhoA identifiziert. Die Inaktivierung von RhoA durch die Toxine und die gleichzeitige Hochregulation und Aktivierung von RhoB stellen den Signal-Input dar, der zur Apoptose führt. Eine Inaktivierung von RhoB (z. B. durch ADP-Ribosylierung durch C3-Exoenzym) blockiert die Toxin-vermittelte Apoptose-Induktion. Dieses Modell, dass nämlich RhoA-Inaktivierung und gleichzeitige RhoB-Aktivierung den Zelltod einleiten, wird auch durch andere Arbeiten gestützt. In vielen Tumorzellen ist RhoB nicht exprimiert. Wird RhoB ektopisch exprimiert, werden die Tumorzellen am Wachstum gehemmt und teilweise in die Apoptose getrieben. Ist in derartigen Tumorzellen jedoch ein Austauschfaktor (AKAP-GEF) für RhoA vorhanden, kann RhoB seine Zellwachstum-hemmende und proapoptotische Wirkung nicht mehr entfalten. Das entscheidende Signal für den Zelltod ist also die Inaktivierung von RhoA. RhoB ist ein zusätzlicher Modulator, der - wenn RhoB aktiv ist - den Weg der Apoptose beschreitet. Wird RhoB gehemmt, kommt es nicht zur Apoptose, sondern zum nekrotischen Zelltod. Somit ist RhoB der Schalter, der bestimmt, ob der apoptotische oder nekrotische Zelltod beschritten wird (Abb. 2).

Im intakten Organismus bewirken Toxin A und B eine proinflammatorische Wirkung, d. h. Entzündungsreaktionen werden ausgelöst bzw. verstärkt. Im Darm spielen bei der Infektabwehr mukosale Mastzellen eine sehr wichtige Rolle. Die Arbeitsgruppe konnte erstmalig zeigen, dass die beiden Toxine mukosale Mastzellen direkt stimulieren; sie induzieren die Degranulation proinflammatorischer Mediatoren und führen, abhängig von p38 MAP Kinase, zu einer verstärkten Expression der Cyclooxygenase 2, die verstärkt proinflammatorische Prostaglandine bildet. Darüber hinaus wird Interleukin-8 verstärkt abgegeben.

■ Projektleitung: Gerhard, Ralf (PD Dr. rer. nat.), Genth, Harald (Prof. Dr. rer. nat.), Pich, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Just, Ingo (Prof. Dr. med.); Förderung: SFB 621

Weitere Forschungsprojekte

Toxicoproteomics: Veränderung im Proteinmuster von Colonozyten nach Intoxikation mit clostridialen Zytotoxinen

■ Projektleitung: Pich, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Just, Ingo (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Braun, Hans-Peter (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Pflanzengenetik der LUH, Mosaiques GmbH, Hannover, Dionex GmbH, Idstein; Förderung: DFG Pi278/2-1

C. botulinum C3-Exoenzym als neurotropher Wachstumsfaktor

■ Projektleitung: Rohrbeck, Astrid (Dr. rer. nat.), Just, Ingo (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ahnert-Hilger, Gudrun (Prof. Dr. rer. nat.), Höltje, Markus (PD Dr. rer. nat.) Charite Berlin, Haastert, Kirsten (PD Dr. med. vet.), und Grothe, Claudia (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Neuroanatomie der MHH; Förderung: DFG JU 231/5-1

Pro-inflammatorische Wirkung des Clostridium difficile-Toxin A

■ Projektleitung: Gerhard, Ralf (PD Dr. rer. nat.); Förderung: SFB 621, Projekt B5

Beeinflussung der Regulation des Zellzyklus und des Zelltodes durch bakterielle Pathogenitätsfaktoren

■ Projektleitung: Genth, Harald (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Malik, Nisar (Prof. Dr. med.), Klos, Andreas (Prof. Dr. med.), Rottner, Klemens (Dr. rer. nat.), Ponismaskin, Evengi (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Hannover Biomedical Research School

Charakterisierung der Rezeptorinteraktion von Botulinus-Neurotoxinen

■ Projektleitung: Bigalke, Hans (Prof. Dr. med.), Rummel, Andreas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Binz, Thomas (Dr. rer. nat.), Institut für Biochemie; Förderung: BMBF

Originalpublikationen

Adler S, Bicker G, Bigalke H, Bishop C, Blumel J, Dressler D, Fitzgerald J, Gessler F, Heuschen H, Kegel B, Luch A, Milne C, Pickett A, Ratsch H, Ruhdel I, Sesardic D, Stephens M, Stiens G, Thornton PD, Thürmer R, Vey M, Spielmann H, Grune B, Liebsch M. The current scientific and legal status of alternative methods to the LD50 test for botulinum neurotoxin potency testing. The report and recommendations of a ZEBET Expert Meeting. *Altern Lab Anim* 2010;38(4):315-330

Backert S, Kenny B, Gerhard R, Tegtmeyer N, Bran S. PKA-mediated phosphorylation of EPEC-Tir at serine residues 434 and 463: A novel pathway in regulating Rac1 GTPase function. *Gut Microbes* 2010;1(2):94-99

Dahal D, Pich A, Braun HP, Wydra K. Analysis of cell wall proteins regulated in stem of susceptible and resistant tomato species after inoculation with *Ralstonia solanacearum*: a proteomic approach. *Plant Mol Biol* 2010;73(6):643-658

Darios F, Niranjani D, Ferrari E, Zhang F, Soloviev M, Rummel A, Bigalke H, Suckling J, Ushkaryov Y, Naumenko N, Shakirzyanova A, Giniatullin R, Maywood E, Hastings M, Binz T, Davletov B. SNARE tagging allows stepwise assembly of a multimodular medicinal toxin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(42):18197-18201

Genth H, Just I. Functional implications of lethal toxin-catalysed glucosylation of (H/K/N)Ras and Rac1 in *Clostridium sordellii*-associated disease. *Eur J Cell Biol* 2010;DOI: 10.1016/j.ejcb.2010.10.009

Genth H, Schulz F, Just I. Glucosylation of Rho/Ras Proteins by Lethal Toxin - Implication of Actin Re-Organization and Apoptosis in *C. Sordellii*-Associated Disease.. *Open Toxinology* 2010;(3)13-18

Just I, Hülsenbeck SC, Genth H. *Clostridium Botulinum* C3 Exoenzyme: Rho-Inactivating Tool in Cell Biology and a Neurotrophic Agent. *Open Toxinology* 2010;(3)19-23

Kreimeyer I, Euler F, Marckscheffel A, Tatge H, Pich A, Olling A, Schwarz J, Just I, Gerhard R. Autoproteolytic cleavage mediates cytotoxicity of *Clostridium difficile* toxin A. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2011;383(3):253-262

Luecke N, Templin C, Muetzelburg MV, Neumann D, Just I, Pich A. Secreted proteome of the murine multipotent hematopoietic progenitor cell line DKmix. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2010;24(5):561-570

Naue N, Fedorov R, Pich A, Manstein DJ, Curth U. Site-directed mutagenesis of the {chi} subunit of DNA polymerase III and single-stranded DNA-binding protein of *E. coli* reveals key residues for their interaction. *Nucleic Acids Res* 2011;39(4):1398-1407

Strotmeier J, Lee K, Völker AK, Mahrhold S, Zong Y, Zeiser J, Zhou J, Pich A, Bigalke H, Binz T, Rummel A, Jin R. Botulinum neurotoxin serotype D attacks neurons via two carbohydrate-binding sites in a ganglioside-dependent manner. *Biochem J* 2010;431(2):207-216

Thalmann J, Janik K, May M, Sommer K, Ebeling J, Hofmann F, Genth H, Klos A. Actin re-organization induced by *Chlamydia trachomatis* serovar D-evidence for a critical role of the effector protein CT166 targeting Rac. *PLoS One* 2010;5(3):e9887

Übersichtsarbeiten

Just I, Rohrbeck A, Huelsenbeck SC, Hoeltje M. Therapeutic effects of *Clostridium botulinum* C3 exoenzyme. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2011;383(3):247-252

Abstracts

2010 wurden 43 Abstracts publiziert.

Promotionen

Nottrott, Stefanie: Die *Clostridium difficile* Toxin A-induzierte Apoptose ist unabhängig von p53, aber abhängig von der Glucosylierung von Rho-GTPasen.

Lange, Oliver: Neutralizing antibodies and secondary therapy failure after treatment with botulinum toxin type A: much ado about nothing?

Häfner, Kirstin: Kompetitionsexperimente am Maus-Hemidiaphragma-Assay zur Identifizierung von Proteinrezeptoren der clostridialen Neurotoxine: SV2 vermittelt die Aufnahme von BoNT/F in neuronale Zellen.

Diplome

Wang, Tianbang: F-Aktin Depolymerisation durch clostridiale Toxine.

Kolbe, Tanja: Wirkung Rho-modifizierter bakterieller Toxine in einem in vitro Modell der Wundheilung.

Master

Goy, Sebastian: Bedeutung der Rezeptorbindedomäne von *Clostridium difficile* Toxin A für die Funktionalität.

Barlag, Britta: Beteiligung von IQGAP und MRCK an der Phospho-Rac-1-vermittelten Filopodienbildung.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Just, Ingo (Prof. Dr. med.): Gutachter für die Alexander von Humboldt-Stiftung, INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale), Institut Pasteur (Paris), DFG Editorial Board von „The Open Toxinology Journal“ und „Small GTPases“

Genth, Harald (Prof. Dr. rer. nat.): Editorial Board of World Journal of Biological Chemistry Gutachter für die Alexander von Humboldt-Stiftung.

Gerhard, Ralf (PD Dr. rer. nat.): wissenschaftliche Leitung des Postgradualstudiengangs "Toxikologie und Umweltschutz" der Universität Leipzig.

Pich, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.): Leiter der Core-Facility Massenspektrometrie.

Institut für Immunologie

■ Direktor: Prof. Dr. Reinhold Förster

Tel.: 0511 / 532-9721 • E-Mail: Foerster.Reinhold@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/immunologie.html

Forschungsprofil

Das Immunsystem ist ein den gesamten Organismus durchziehendes Netzwerk, das Informationen über die momentane Präsenz eigener, harmloser und pathogener Bestandteile im Körper sammelt, bewertet und entsprechend darauf reagiert. Meistens veranlasst dies Toleranzinduktion und nur im Falle pathogener Belastung wird eine angeborene oder adaptive Immunantwort in die Wege geleitet. Diese Aufgabe wird durch immunkompetente Zellen und Gewebe erfüllt, wobei der notwendige Informationsfluss und die Konsequenzen daraus durch gesteuerte Migration/Zirkulation bzw. Kommunikation der daran beteiligten Zellen gewährleistet wird. Dies sowie die Entstehung der lymphatischen Strukturen/Organe wird zu einem erheblichen Anteil durch das Chemokin/Rezeptorsystem gesteuert. Das Institut für Immunologie verfolgt mit seinen Projekten das Ziel, zu einem besseren Verständnis des Immunsystems vor dem Hintergrund dieser dynamischen Vorgänge zu gelangen. Dies umfasst auch Prozesse der zellulären Differenzierung, Aktivierung/Suppression, sowie Adhäsion/Kommunikation, welche *in vitro*, vor allem aber *in vivo* an Mausmodellen studiert werden. Einen weiteren Schwerpunkt bildet die funktionelle Analyse sogenannter lokaler Immunsysteme wie dem MALT, mucosa associated lymphoid tissue, die spezifisch an die vor Ort gegebenen Herausforderungen angepasst sind. Die gewonnenen Erkenntnisse werden am Institut auch mit Hinblick auf ihre praktische Bedeutung verwertet, da sie Wege aufzeigen sollen, wie zum Beispiel Abstoßungsreaktionen transplantierten Gewebes gezielt vermieden werden könnten.

Zeitgleich zum Umzug des Institutes ins TPFZ ist eine Nachwuchsgruppe etabliert worden, die sich mit der Thematik der Funktion des Sphingosin-1-phosphats und seiner Rezeptoren (Dr. Markus Gräler) beschäftigt. Eine weitere Nachwuchsgruppe (Dr. Andreas Krueger) hat Mitte des Jahres 2007 ihre Arbeit aufgenommen und hat die Aufklärung der Wege zum Ziel, die T-Zellentwicklung aus Stammzellen determinieren. In 2009 wurde eine dem Institut angegliederte Professur mukosale Immunologie eingerichtet (Prof. Dr. Oliver Pabst), die sich der Erforschung der Funktionen und Besonderheiten des intestinalen Immunsystems widmet.

Forschungsprojekte

T-Zell-Vorläufer - Besiedlung des Thymus

T-Zellen haben eine zentrale Steuerungsfunktion im Verlaufe einer adaptiven Immunantwort und können selbst auch Effektorfunktionen übernehmen. Wie alle Zellen des Blutes gehen sie letztlich aus hämatopoetischen Stammzellen des Knochenmarks hervor. Ihre finale Reifung vollziehen T-Zellen jedoch in einem spezialisierten lymphatischen Organ, dem Thymus. Die Wiederherstellung des T-Zell-Arms der adaptiven Immunantwort nach einer Knochenmarkstransplantation dauert oft mehrere Jahre, was eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infektionskrankheiten in diesem Zeitraum bedeutet. Verschiedene T-Zell-Vorläufer aus dem Knochenmark erreichen den Thymus über das Blut, doch über die Signale, die den Eintritt solcher Vorläuferzellen in den Thymus erlauben, ist wenig bekannt. Chemokinrezeptoren vermitteln den Eintritt von unterschiedlichsten Zelltypen in verschiedene lymphatische und nicht-lymphatische Gewebe und bestimmen zudem die Lokalisation der Zellen in diesen Geweben. In dieser Studie konnten wir zeigen, dass die beiden Chemokinrezeptoren CCR7 und CCR9 den Eintritt von Knochenmarksvorläuferzellen in den Thymus von erwachsenen Mäusen koordinieren. Zunächst haben wir die zelluläre Zusammensetzung des Thymus im Hinblick auf verschiedene Entwicklungsstadien

der Thymozyten in verschiedenen Mausmodellen analysiert. Untersucht wurden Mäuse, denen entweder CCR7, CCR9 oder beide Chemokinrezeptoren fehlten (CCR7-„Knock-out“ (KO), CCR9KO, bzw. DKO). Während CCR9KO Thymi eine reduzierte Anzahl der unreifsten Thymozytenpopulation (ETP, engl. Early T cell Progenitor) aufwiesen, fehlte diese Population in Thymi aus DKO Mäusen sogar fast vollständig.

Dieser Befund deutete auf einen möglichen Defekt in der Thymusbesiedlung durch das Fehlen von CCR9 hin, der durch das gleichzeitige Fehlen von CCR7 noch verstärkt wurde.

Um die Fähigkeit von Vorläuferzellen, den Thymus zu besiedeln, direkt zu testen, haben wir solche Vorläuferzellen

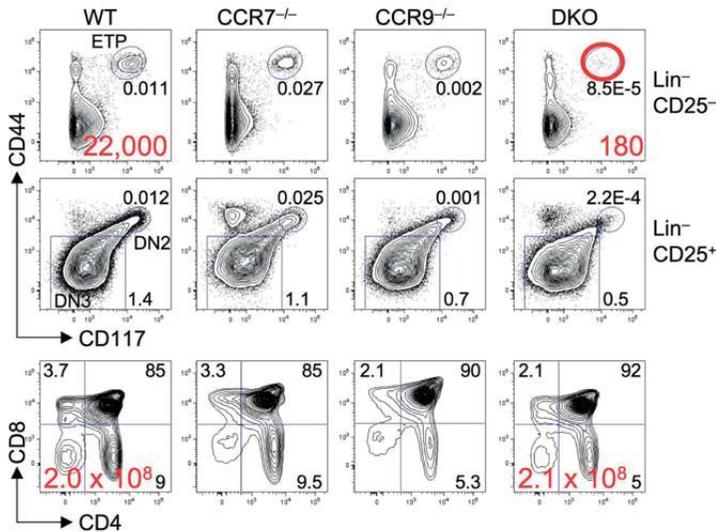


Abb.1: Reduktion des Anteils von ETP in Thymi von erwachsenen CCR7/CCR9 DKO Mäusen. Thymozyten von Wildtyp-, CCR7KO-, CCR9KO- und DKO-Mäusen wurden mit Antikörpern gegen „Lineage marker“ (zur Identifikation reifer Zellpopulationen), CD4, CD8, CD25, CD44 und CD117 angefärbt und durchflusszytometrisch analysiert. Zahlenwerte in rot repräsentieren absolute Zellzahlen an ETP (oben), bzw. Gesamt-Thymozyten (unten) pro Thymus.

aus den verschiedenen KO-Tieren isoliert und in die Blutbahn von Empfängertieren transferiert. Drei Wochen nach dem Transfer wurde der Anteil der Thymozyten bestimmt, die aus Spendervorläuferzellen hervorgegangen waren. Sowohl das Fehlen von CCR7 als auch das Fehlen von CCR9 beeinträchtigten geringfügig die Entwicklung von Spenderzellen. Interessanterweise konnten jedoch praktisch keine Thymozyten nachgewiesen werden, die von DKO-Spendern abstammten.

Da sich diese Zellen nach direkter Applikation in den Thymus von Empfängermäusen normal entwickelten, zeigen diese Ergebnisse, dass die Chemokinrezeptoren CCR7 und CCR9 für die Besiedlung des Thymus durch Knochenmarksvorläuferzellen eine zentrale Rolle spielen. Ferner kann ein Chemokinrezeptor in diesem Fall in gewissem Maße die Funktion des anderen übernehmen.

Die Untersuchung der Gesamtzahl aller Thymozyten zeigte nur geringe Unterschiede in allen Mausstämmen. Damit stellte sich die Frage, wie der massive Defekt der Thymusbesiedlung in DKO Mäusen ausgeglichen wird. Wir untersuchten die Hypothese, dass eine reduzierte Besiedlung durch eine erhöhte Teilungsrate derjenigen Zellen kompensiert wird, die den Thymus dennoch erreichen. Zellzyklusanalysen und die Untersuchung der Zellteilungsrate unterstützten diese Vermutung.

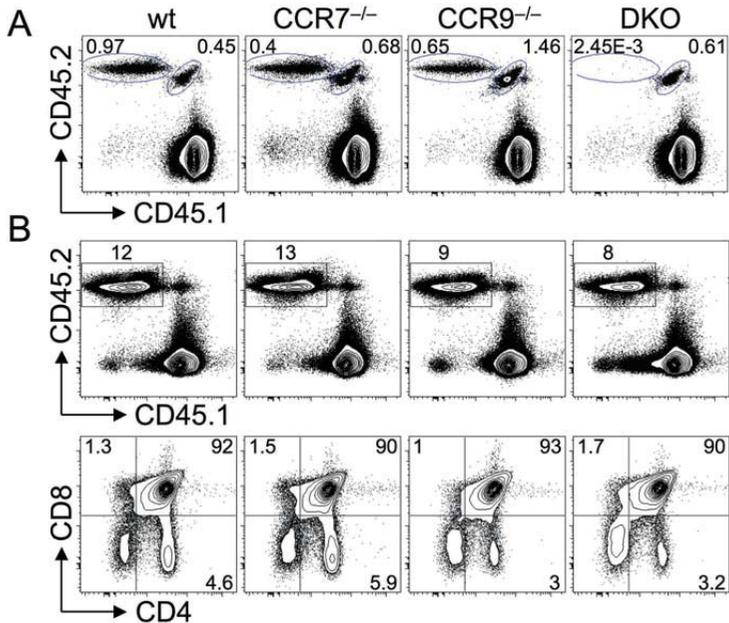


Abb. 2: Knochenmarksvorläufer aus DKO-Mäusen tragen praktisch nicht zur T-Zell-Rekonstitution nach Transfer bei. A) Knochenmarksvorläuferzellen aus Wildtyp-Mäusen wurden 1:1 mit genetisch markierten Knochenmarksvorläuferzellen der verschiedenen KO-Mäuse gemischt und in die Blutbahn nicht-bestrahlter Wildtyp-Mäuse transferiert. Drei Wochen nach dem Transfer wurden die Empfänger-Thymi durchflusszytometrisch auf die Anwesenheit von Spenderzellen hin analysiert. CD45.1: Empfängerzellen, CD45.1/2: Kontroll-Spenderzellen, CD45.2: Test-Spenderzellen. B) Normale T-Zellentwicklung von verschiedenen KO-Spenderzellen nach intra-thymischer Applikation. Knochenmarksvorläuferzellen aus verschiedenen KO-Mäusen wurden direkt in den Thymus nicht-bestrahlter Wildtyp-Mäuse transferiert und nach drei Wochen durchflusszytometrisch analysiert. CD45.2: Spenderzellen; CD45.1: Empfängerzellen; CD4, CD8: T-Zelldifferenzierungsmarker.

Zusammengefasst hat diese Studie ergeben, dass Signale über die beiden Chemokinrezeptoren CCR7 und CCR9 gemeinsam die Besiedlung des Thymus durch Vorläuferzellen aus dem Knochenmark koordinieren. Zudem belegt diese Studie das Potential des Thymus, Kompensationsmechanismen wie verstärkte Zellteilung greifen zu lassen, um potentielle Defekte auszugleichen. Aus dieser Studie ergeben sich mögliche Angriffspunkte für Strategien, die T-Zell-Rekonstitution im Thymus nach einer Knochenmarkstransplantation zu beschleunigen. Dieses könnte zum Beispiel über eine Anreicherung und selektive Transplantation von Vorläuferzellen geschehen, die möglichst große Mengen an CCR7 und CCR9 auf ihrer Oberfläche tragen. Ferner eröffnet das Studium des kompensatorischen Potentials des Thymus die Möglichkeit, dieses in Zukunft therapeutisch nutzbar zu machen. Weitere Details in Krueger et al., Blood 2010

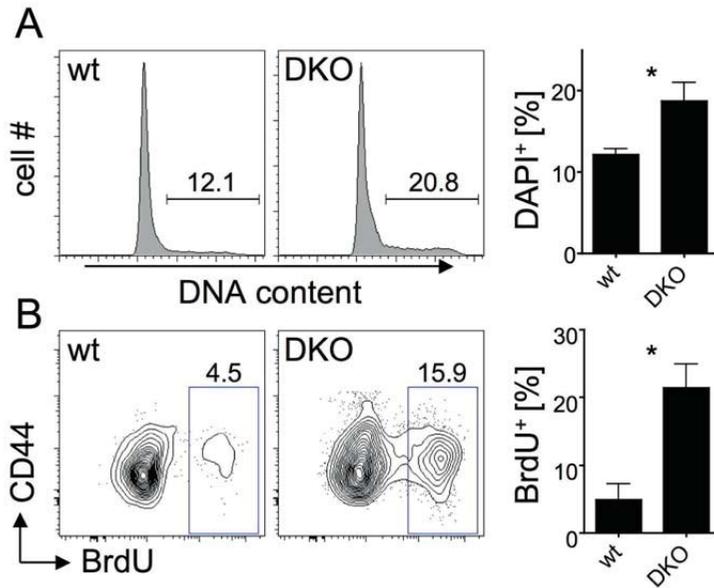


Abb. 3: Kompensatorische Proliferation von Thymozyten in DKO-Mäusen. A) Thymozyten aus Wildtyp- und DKO-Mäusen wurden mit dem DNA-interkalierenden Farbstoff DAPI gefärbt. Ein höherer DNA-Gehalt indiziert einen größeren Anteil an proliferierenden Zellen. B) Wildtyp- und DKO-Mäuse wurden mit dem Nukleotid-Analog BrdU behandelt. Nach vier Stunden wurde der Grad des Einbaus von BrdU in die DNA der Thymozyten durchflusszytometrisch bestimmt.

■ Projektleitung: Krueger, Andreas (Dr.), Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: DFG Emmy-Noether-Programm, Exzellenzcluster „REBIRTH“, SFB738

Weitere Forschungsprojekte

Die Rolle von homeostatischen Chemokinrezeptoren für die mukosale Immunität der Lunge

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: SFB 587-B3

Die Raum-Zeit-Verteilung regulatorischer T-Zellen bei der chronischen Organabstoßungsreaktion

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: SFB 738-B5

Migrations- und Interaktionsverhalten plasmazytoider dendritischer Zellen

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: SFB 621-A1

Der Einfluss von Sphingosin-1-Phosphat auf die Steuerung von Komponenten der Lymphozytenmigration bei physiologischer und autoreaktiver Immunantwort

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Pabst, Oliver (Prof. Dr.); Förderung: SFB 566-A14

Die Funktion der Chemokine bei der Ausbildung der mukosalen Immunität, der Induktion der oralen Toleranz und der Entstehung der Kolitis

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: SFB 621-A1

Konditionelle knock-in/knock-out-Mausmodelle zur Funktionsaufklärung des Chemokinrezeptors CCR7

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: SFB 521-A1

Die Bedeutung von Stromazellen für die Lymphknoten-Homöostase bei normalen und inflammatorischen Bedingungen

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: Boehringer-Ingelheim

Funktionelle Bedeutung von CD155 und ihm verwandter Rezeptoren in immunologischen und entwicklungsbiologischen Prozessen

■ Projektleitung: Bernhardt, Günter (Dr.); Kooperationspartner: Chambers, Benedict (Dr.), Karolinska-Universität, Stockholm, Schweden, Shibuya, Akira (Prof. Dr.), University of Tsukuba, Japan; Förderung: DFG-Einzelverfahren; HBRS, Wilhelm Hirte-Stipendium

Modulation von Graft-versus-Host- und Graft-versus-Leukemia- Effekt durch miR-181a in Spender T-Zellen nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation

■ Projektleitung: Könecke, Christian (Dr. med.); Kooperationspartner: Eder Matthias (Prof. Dr.), Scherr, Michaela (Prof. Dr.), Hämatologie, MHH; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Struktur, Organogenese und Funktion von „solitary intestinal lymphoid tissue“

■ Projektleitung: Pabst, Oliver (Prof. Dr.); Förderung: SFB 621-A11

Spatiotemporal dynamics of acute and chronic Salmonella infection in mice

■ Projektleitung: Pabst, Oliver (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Rhen, Mikael (Prof. Dr.), Karolinska-Universität, Schweden; Förderung: IRTG 1273

Der Einfluss von Stromazellen auf die Generierung regulatorischer T-Zellen im intestinalen Immunsystem

■ Projektleitung: Pabst, Oliver (Prof. Dr.); Förderung: DFG-Einzelverfahren

Modulation of immune cell egress during infection

■ Projektleitung: Pabst, Oliver (Prof. Dr.); Förderung: HBRS, Molecular Medicine

The function of follicular nodules in the gut and peritoneal cavity for the generation of intestinal Immunoglobulin A

■ Projektleitung: Pabst, Oliver (Prof. Dr.); Förderung: HBRS, Wilhelm Hirte-Stipendium

Immune homeostasis in the small intestine: A critical role for constitutive antigen sampling by M cells and dendritic cells

■ Projektleitung: Pabst, Oliver (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Agace, William (Prof. Dr.), Universität Lund, Schweden; Förderung: HBRS, Georg Christoph Lichtenberg-Stipendium

The role of resident myeloid cells in the Lamina propria in homeostasis and immune tolerance in the gut

■ Projektleitung: Pabst, Oliver (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Rothenberg, Marc (Prof. Dr.), Cincinnati Children's Hospital Medical Center, USA; Förderung: HBRS, Georg Christoph Lichtenberg-Stipendium

Untersuchungen zur Effizienz früher T-Zellvorläufer

■ Projektleitung: Krueger, Andreas (Dr.); Kooperationspartner: von Boehmer, Harald (Prof. Dr.), Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, USA, Naumann, Ronald (Dipl.-Ing), Transgenic Core Facility, Max-Planck Institut für Molekulare Zellbiologie und Genetik, Dresden; Förderung: DFG, Emmy Noether-Programm

Determinanten der T-Zell-Spezifikation von hämatopoietischen Vorläuferzellen

■ Projektleitung: Krueger, Anreas (Dr.); Kooperationspartner: Schambach, Axel (Dr. Dr.), Experimentelle Hämatologie, MHH, Schiedlmeier, Bernhard (Dr.), Experimentelle Hämatologie, MHH; Förderung: DFG, Exzellenzcluster „Rebirth“

Die Rolle von regulatorischen microRNA-Transkriptionsfaktor-Netzwerken in der Differenzierung von lymphoiden Zellen und der Entstehung von Leukämien

■ Projektleitung: Krueger, Anreas (Dr.); Kooperationspartner: Schambach, Axel (Dr. Dr.), Experimentelle Hämatologie, MHH, Eder Matthias (Prof. Dr.), Scherr, Michaela (Prof. Dr.), Hämatologie, MHH; Förderung: HBRS, Regenerative Sciences

Untersuchung der Funktion, Spezifität und Migration von gamma-delta T-Zellen und ihrer Bedeutung für pathologische Prozesse in der intestinalen Mukosa

■ Projektleitung: Prinz, Immo (Dr.); Förderung: SFB 621-A14

Mukosale T-Zellen: Genetische Ansätze zur Untersuchung der Entwicklung und Homeostase des mukosalen Immunsystems

■ Projektleitung: Prinz, Immo (Dr.); Kooperationspartner: Malissen, Bernard (Prof. Dr.), Centre d'immunologie de Marseille Luminy, Frankreich; Förderung: DFH / UFA

The role of gamma-delta T cells in intestinal inflammation

■ Projektleitung: Prinz, Immo (Dr.); Förderung: DFG-Einzelverfahren

Controlling the controllers. Towards the modification of regulatory T cell populations in experimental inflammatory pathologies

■ Projektleitung: Prinz, Immo (Dr.); Förderung: HBRS, Molecular Medicine

Analysis of TCR-repertoire dynamics of FoxP3+ regulatory T cells and gamma-delta T cells in the course of microbial infections

■ Projektleitung: Prinz, Immo (Dr.); Förderung: HBRS, ZIB/DEWIN

Bedeutung von Sphingosin-1-phosphat im Blut und in lymphatischen Organen für die systemische Steuerung der Lymphozytenzirkulation

■ Projektleitung: Gräler, Markus (Dr.); Kooperationspartner: Tuckermann, Jan (Dr.), Fritz-Lippmann-Institut, Jena, Van Veldhoven, Paul P. (Prof. Dr.), K.U. Leuven, Belgien; Förderung: DFG, Emmy Noether-Programm, HBRS, HIRSIB-Stipendium

Identifizierung neuer Zielmoleküle für die immuntherapeutische Manipulation von Sphingosin-1-phosphat in Blut und lymphatischen Geweben

■ Projektleitung: Gräler, Markus (Dr.); Kooperationspartner: Levkau, Bodo (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Essen; van der Giet, Markus (Prof. Dr.), Charité, Berlin; Förderung: DFG-Schwerpunktprogramm 1267

Aufdeckung der Verteilungswege und des Metabolismus von extrazellulärem Sphingosin-1-phosphat in vivo und in vitro durch Mikroskopie und Analyse fluoreszenzmarkierter Sphingolipide

■ Projektleitung: Gräler, Markus (Dr.); Kooperationspartner: Bittman, Robert (Prof. Dr.), CUNY, USA, Sabbadini, Roger (Prof. Dr.), LPath, San Diego, USA.; Förderung: DFG-Einzelverfahren

Originalpublikationen

Chennupati V, Worbs T, Liu X, Malinarich FH, Schmitz S, Haas JD, Malissen B, Förster R, Prinz I. Intra- and intercompartmental movement of gammadelta T cells: intestinal intraepithelial and peripheral gammadelta T cells represent exclusive nonoverlapping populations with distinct migration characteristics. *J Immunol* 2010;185(9):5160-5168

Haub S, Ritze Y, Bergheim I, Pabst O, Gershon MD, Bischoff SC. Enhancement of intestinal inflammation in mice lacking interleukin 10 by deletion of the serotonin reuptake transporter. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22(7):826-34, e229

Keul P, Lucke S, von Wnuck Lipinski K, Bode C, Gräler M, Heusch G, Levkau B. Sphingosine-1-Phosphate Receptor 3 Promotes Recruitment of Monocyte/Macrophages in Inflammation and Atherosclerosis. *Circ Res* 2011;108(7):314-323

Liu X, Mishra P, Yu S, Beckmann J, Wendland M, Kocks J, Seth S, Hoffmann K, Hoffmann M, Kremmer E, Förster R, Worbs T. Tolerance induction towards cardiac allografts under costimulation-blockade is impaired in CCR7-deficient animals but can be restored by adoptive transfer of syngeneic plasmacytoid dendritic cells. *Eur J Immunol* 2011;41(3):611-623

Luchtfeld M, Grothusen C, Gagalic A, Jagavelu K, Schuett H, Tietge UJ, Pabst O, Grote K, Drexler H, Förster R, Schieffer B. Chemokine receptor 7 knockout attenuates atherosclerotic plaque development. *Circulation* 2010;122(16):1621-1628

Malinarich FH, Grabski E, Worbs T, Chennupati V, Haas JD, Schmitz S, Candia E, Quera R, Malissen B, Förster R, Hermoso M, Prinz I. Constant TCR triggering suggests that the TCR expressed on intestinal intraepithelial gammadelta T cells is functional in vivo. *Eur J Immunol* 2010;40(12):3378-3388

Menon MB, Schwermann J, Singh AK, Franz-Wachtel M, Pabst O, Seidler U, Omary MB, Kotlyarov A, Gaestel M. p38 MAP kinase and MAPKAP kinases MK2/3 cooperatively phosphorylate epithelial keratins. *J Biol Chem* 2010;285(43):3324-3351

Petermann F, Rothhammer V, Claussen MC, Haas JD, Blanco LR, Heink S, Prinz I, Hemmer B, Kuchroo VK, Oukka M, Korn T. Gammadelta T cells enhance autoimmunity by restraining regulatory T cell responses via an interleukin-23-dependent mechanism. *Immunity* 2010;33(3):351-363

Pils MC, Bleich A, Prinz I, Fasnacht N, Bollati-Fogolin M, Schippers A, Rozell B, Müller W. Commensal gut flora reduces susceptibility to experimentally induced colitis via T-cell-derived interleukin-10. *Inflamm Bowel Dis* 2010;DOI: 10.1002/ibd.21587

Qiu Q, Ravens I, Seth S, Rathinasamy A, Maier MK, Davalos-Misslitz A, Forster R, Bernhardt G. CD155 is involved in negative selection and is required to retain terminally maturing CD8 T cells in thymus. *J Immunol* 2010;184(4):1681-1689

Rathinasamy A, Czeloth N, Pabst O, Förster R, Bernhardt G. The origin and maturity of dendritic cells determine the pattern of sphingosine 1-phosphate receptors expressed and required for

efficient migration. *J Immunol* 2010;185(7):4072-4081

Sattler KJ, Elbasan S., Keul P, Elter-Schulz M., Bode C., Gräler MH., Bröcker-Preuss M., Budde T., Erbel R., Heusch G., Levkau B. Sphingosine 1-phosphate levels in plasma and HDL are altered in coronary artery disease. *Basic Res Cardiol* 2010;105(6):821-832

Sensen SC, Bode C, Nagarajan M, Peest U, Pabst O, Gräler MH. Redistribution of sphingosine 1-phosphate by sphingosine kinase 2 contributes to lymphopenia. *J Immunol* 2010;184(8):4133-4142

Übersichtsarbeiten

del Rio ML, Bernhardt G, Rodriguez-Barbosa JJ, Förster R. Development and functional specialization of CD103+ dendritic cells. *Immunol Rev* 2010;234(1):268-281

Gräler MH. Targeting sphingosine 1-phosphate (S1P) levels and S1P receptor functions for therapeutic immune interventions. *Cell Physiol Biochem* 2010;26(1):79-86

Pabst O, Bernhardt G. The puzzle of intestinal lamina propria dendritic cells and macrophages. *Eur J Immunol* 2010;40(8):2107-2111

Buchbeiträge, Monografien

Pabst O. Cryptopatches and Isolated Lymphoid Follicles: Aspects of Development, Homeostasis and Function. In: Balogh P. [Hrsg.]: Developmental biology of peripheral lymphoid organs. Berlin: Springer, 2011. S.107-117

Abstracts

2010 wurden 35 Abstracts publiziert.

Promotionen

Bakocevic, Nadja: Tolerance and immunity in the lung and the bronchial lymph node: A two-photon microscopy study (Dr. rer nat.).

Qiu, Quan (PhD): The role of CD155 in T cell development and retention of thymic CD8 T cells.

Hammerschmidt, Swantje Iris Anna-Dorothea (Dr. rer. nat.): The role of stromal mesenteric lymph node cells, dendritic cells and retinoic acid in the generation of intestinal immunity.

Rathinasamy, Anjana (PhD): Sphingosine-1-phosphate: A novel regulator of dendritic cell migration and positioning.

Nagarajan, Manju (PhD): Identification and characterisation of local S1P gradients in peripheral lymph nodes (pLNs) - a new insight into lymphocyte egress.

Voedisch, Sabrina (PhD): Exploitation of intact immune functions for Salmonella infection and dissemination.

Chennupati, Vijaykumar (PhD): A comprehensive study on gamma-delta intestinal intraepithelial lymphocyte life style.

Master

Ravens, Sarina: Ontogeny and homeostasis of IL-17A producing gamma-delta T cells.

Wissenschaftspreise

Könecke, Christian (Dr. med.): EHA (European Hematology Association) and ASH (American Society of Hematology) Translational Research Training in Hematology Award.

Krueger, Andreas (Dr.): „Certificate of Excellence“, Rebirth.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Förster, Reinhold (Prof. Dr.): Mitglied im Beirat der Deutschen Gesellschaft für Immunologie; Sprecher des SFB 621; Programmbeauftragter des internationalen PhD-Studienganges „Infection Biology“; Gutachter der DFG und des BMBF, der Leibnizgesellschaft, des Austrian ScienceFunds und der German-Israeli Foundation; Gutachter für die Zeitschriften der Nature-Group, Immunity, Journal of Experimental Medicine, Journal of Immunology, European Journal of Immunology, International Journal of Cancer, Blood, Journal of Clinical Investigation und andere.

Prinz, Immo (Dr.): Mitglied der DGfI; Gutachter der Research Funding Competition of the Chilean National Fund for Scientific and Technological Development (FONDECYT), der WELBIO Grants (www.welbio.org); Gutachter für die Zeitschriften European Journal of Immunology und Cystic Fibrosis.

Könecke, Christian (Dr. med.): Mitglied der European Group of Blood and Marrow Transplantation und der European Hematology Association; Gutachter für die Zeitschriften Haematologica, Annals of Hematology und Annals of Transplantation.

Pabst, Oliver (Prof. Dr.): Gründungsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Mukosale Immunologie und Mikrobiom (DGMIM); Mitglied der DGfI und der Society for Mucosal Immunology (SMI); Gutachter für die DFG, European Science Foundation (ESF), German-Israeli-Foundation (GIF), Agence National de la Recherche (ANR), Binational Science Foundation (BSF), National Fund for Scientific & Technological Development (FONDECYT), Dutch Digestive Foundation; Gutachter für die Zeitschriften Nature Reviews Immunology, PNAS, Journal of Immunology, European Journal of Immunology, Mucosal Immunology, PLOS one und andere.

Bernhardt, Günter (Dr.): Gutachter für die Zeitschriften FEBS Journal und Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.

Gräler, Markus (Dr.): Mitglied im Herausgeberbeirat The Scientific World Journal; Gutachter für die DFG; Gutachter für die Zeitschriften European Journal of Immunology, FASEB Journal, European Journal of Cell Biology.

Institut für Klinische Chemie

■ Direktor: Prof. Dr. Korbinian Brand

Tel.: 0511 / 532-6613 • E-Mail: brand.korbinian@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/zentrallabor.html

Forschungsprofil

Die wissenschaftliche Tätigkeit unseres Instituts ist auf folgende Schwerpunkte ausgerichtet:

Untersuchung von Mechanismen der Signalübertragung/Genregulation

Übergeordnetes Ziel unserer Forschungstätigkeit ist ein besseres Verständnis von Mechanismen der Signalübertragung an der Schnittstelle zur Genregulation. Von besonderem Interesse ist dabei die Funktion des monozytären Zelltyps bei entzündlich-immunologischen und malignen Prozessen. Dabei wurde der Schwerpunkt auf zwei zentrale transkriptionelle Systeme gesetzt, nämlich NF-kappaB und C/EBP. Aufgrund der weitgefächerten Bedeutung dieser Transkriptionsfaktoren bzw. assoziierter Signalkaskaden wird von uns die pathophysiologische Relevanz bei unterschiedlichen Krankheitsprozessen untersucht, bei denen die monozytäre Zelle entweder immunologisch oder im Sinne des Tumorgeschehens beteiligt ist.

Molekulare Diagnostik

In diesen Projekten sollen molekulare Ansätze für verschiedene diagnostische Verfahren erarbeitet werden, z.B. Analyse der Pharmakogenetik bzw. Identifizierung diagnostischer und/oder prognostischer Marker bei verschiedenen Krankheitsbildern (Immunsuppression, Schlaganfall).

Referenzsysteme und Drugmonitoring

In diesen Projekten wurden verschiedene Referenzsysteme untersucht und entwickelt, z.B. zur Bestimmung katalytischer Enzymkonzentrationen im Serum, des pH und der Elektrolyt- und Substratkonzentrationen im Plasma oder Blut sowie verschiedener Pharmaka. Darüber hinaus wurden mit LC-MS/MS Referenzverfahren für Immunsuppressiva aufgebaut.

In den genannten Projekten soll ein „Brückenschlag“ von molekularer Grundlagenforschung zur Pathophysiologie bzw. zur realen Krankheitssituation erreicht werden, mit dem Bestreben, diagnostische und therapeutische Ansatzpunkte zu erarbeiten. Im Idealfall ergeben sich aus den molekularen Grundlagenprojekten direkte Ansätze für diagnostische Strategien.

Forschungsprojekte

Einfluss von C/EBP β auf die monozytäre Differenzierung

Die monozytäre Differenzierung wird durch komplexe Signaltransduktions-Netzwerke orchestriert, die bisher noch nicht vollständig aufgeklärt sind. Der Fokus des vorliegenden Projekts liegt dabei insbesondere auf der Untersuchung des Übergangs von einem proliferativen zu einem differenzierenden Phänotyp. Eine entscheidende Rolle bei diesem Prozess scheint dabei der Transkriptionsfaktor C/EBP β zu spielen. Im Jahr 2010 wurden dazu folgende Ergebnisse erzielt: Zunächst konnte eine deutliche Zunahme der mit Differenzierung assoziierten C/EBP β Isoformen LAP* und LAP sowie der LAP/LIP-Ratio in prämonozytären THP-1-Zellen beobachtet werden, die mit dem differenzierungsinduzierenden Agens PMA behandelt wurden. Dieser Anstieg ging mit einer signifikanten Senkung der Proliferationsrate einher.

Um die Effekte von C/EBP β auf das Verhalten monozytärer Zellen direkt studieren zu können, wurden auf der Basis von THP-1-Zellen mit niedrigen endogenen C/EBP β Konzentrationen neue Zelllinien generiert, die nach stabiler Transduktion verschiedene C/EBP β Isoformen überexprimieren (in Zusammenarbeit mit der Abteilung Experimentelle

Hämatologie). Zellen, die überwiegend die C/EBP β -Isoform LAP* exprimieren („C/EBP β -long-Zellen“), weisen dabei eine deutlich niedrigere Proliferation auf als Zellen, die mit der Sequenz für C/EBP β -LIP transduziert wurden („C/EBP β -short-Zellen“). Eine Reduktion der Proliferationsrate konnte in C/EBP β -short-Zellen erst durch Inkubation mit PMA herbeigeführt werden. Auf die Morphologie beider Zelllinien hatten die C/EBP β -Varianten hingegen keinen Einfluss.

In murinen C/EBP β -Wildtyp-Makrophagen (C/EBP β -wt-Zellen), die durch hohe endogene Konzentrationen an C/EBP β charakterisiert sind, wurden eine niedrigere Proliferation und ein reduzierter „Cycling Index“ [(S+G2M)/G0G1] im Vergleich zu C/EBP β -knockout-Makrophagen (C/EBP β -ko-Zellen) gemessen. C/EBP β -wt-Zellen zeigten darüber hinaus die typische Makrophagen-Morphologie (flach, spindelförmig, amöboid und/oder polygonal), während die C/EBP β -ko-Zellen eine monozytenähnliche Morphologie ausprägten (rund). Diese Effekte auf Proliferation und Morphologie der C/EBP β -ko-Zellen konnten nicht durch leicht erhöhte Konzentrationen an C/EBP β kompensiert werden. In einem nächsten Schritt wurde der Entzug von Serum als unabhängiger Ansatz zur Inhibition der Proliferation eingesetzt. Unter diesen experimentellen Bedingungen konnte in den C/EBP β -ko-Zellen die makrophagenähnliche Morphologie induziert werden, während dies in monozytären THP-1-Zellen nicht gelang.

Um den Einfluss von C/EBP β auf die Inhibition der Proliferation und die Initiierung der Differenzierung auf molekularer Ebene näher zu charakterisieren, wurde insbesondere die Rb/E2F/Cyclin E-Kaskade untersucht. Der Einsatz von siRNA und Coimmunoprecipitationsstudien zeigte, dass C/EBP β die hypophosphorylierte Variante des Zellzyklusrepressors Rb stabilisiert und sowohl Rb, als auch den zellzyklusassoziierten Transkriptionsfaktor E2F1 bindet. In C/EBP β -long-Zellen konnte ein erhöhtes Rb-Niveau bei gleichzeitig reduzierten Konzentrationen an E2F1 und phosphoryliertem Rb nachgewiesen werden. In C/EBP β -long- und C/EBP β -wt-Zellen wurden darüber hinaus nur geringe Konzentrationen an Cyclin E gemessen. Außerdem konnte in THP-1-Zellen gezeigt werden, dass die Überexpression von C/EBP β die Transkription des Cyclin E1-Promotors in monozytären Zellen inhibiert.

Diese Daten lassen insgesamt den Schluss zu, dass C/EBP β die monozytäre Proliferation durch Modulierung der Rb/E2F/Cyclin E-Kaskade negativ reguliert und dass C/EBP β auf diese Weise zur Ausbildung der Makrophagen-Morphologie beiträgt, obgleich es nicht direkt für diesen zellulären Prozess benötigt zu werden scheint. C/EBP β ist daher vermutlich an Signalmodulen beteiligt, die die monozytäre Differenzierung kontrollieren und somit die zelluläre Homöostase bei inflammatorischen und malignen Prozessen aufrechterhalten.

Eigene Literatur zu diesem Projekt:

Gutsch R, Kandemir JD, Pietsch D, Cappello C, Meyer J, Simanowski K, Huber R, Brand K. C/EBP β inhibits proliferation in monocytic cells by affecting the Rb/E2F/cyclin E pathway but is not directly required for macrophage morphology. *J Biol Chem*, in Revision.

■ Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.) Huber, René (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.), Meyer, Johann (Dr. rer. nat.), Experimentelle Hämatologie; Förderung: DGKL

Weitere Forschungsprojekte

Charakterisierung der molekularen Mechanismen der TNF-Toleranz

■ Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.), Müller, Benjamin (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: SFB 566; Förderung: DFG (SFB 566), DGKL

Genexpressionsanalyse in Monozyten zur Identifizierung diagnostischer Marker bei Immunsuppression (Sepsis)

■ Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.), Cappello, Christian (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: SFB 566; Förderung: DFG (SFB 566)

Regulation des C/EBP β -Systems durch FLT3-Rezeptor-abhängige Signalwege

■ Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.), Huber, René (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Ganser, Arnold (Prof. Dr. med.), Krauter, Jürgen (Prof. Dr. med.), Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie, Stammzelltransplantation; Duyster, Justus (Prof. Dr. med.), Innere Medizin III, TU München; Förderung: DGKL

Charakterisierung des LMTR-Signalprinzips in myelomonozytären Zellen am Beispiel von C/EBP β

■ Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.), Pietsch, Daniel (Dr. rer. nat.)

Molekulare Diagnostik (Pharmakogenetik, PCA3-RT-PCR vs. Proteomics)

■ Projektleitung: Lichtinghagen, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.)

Nachweis disseminierter Tumorzellen bei Patienten mit rezidivierenden Schilddrüsenkarzinomen

■ Projektleitung: Lichtinghagen, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Petrich, Thorsten (Dr. med.), Klinik für Nuklearmedizin

Die klinische Bedeutung genetischer Polymorphismen • Familien inflammatorischer Zytokine und MMPs bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen • Genetische Untersuchungen (Cytochrom P-450) bei Patienten in der psychiatrischen Klinik.

■ Projektleitung: Lichtinghagen, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: te Wildt, Bert Theodor (Dr. med.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Stichtenoth, Dirk (PD Dr. med.), Institut für Klinische Pharmakologie, Schneider, Hans Udo (Prof. Dr. med), Psychiatrie und Psychotherapie, Krankenhaus Lübbecke; Förderung: KKH

Genexpression als diagnostischer und prognostischer Marker bei Schlaganfall

■ Projektleitung: Lichtinghagen, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Weissenborn, Karin (Prof. Dr. med.), Klinik für Neurologie; Förderung: Boehringer Ingelheim

Entwicklung von Referenzsystemen für: • die Bestimmung von Pharmaka (z.B. Immunsuppressiva, Antiepileptika) • international standardisierte Messverfahren zur Bestimmung katalytischer Enzymkonzentrationen im Serum • die pH-Messung in Plasma und Blut • die Bestimmung von Elektrolyt- und Substratkonzentrationen im Plasma oder Blut mittels spektroskopischer und chromatographischer Verfahren

■ Projektleitung: Schumann, Gerhard (Prof. Dr. rer. nat.) Grote-Koska, Denis; Förderung: DGKL

Aufbau einer automatisierten LC-MS/MS-Laborstraße für Immunsuppressiva

■ Projektleitung: Schumann, Gerhard (Prof. Dr. rer. nat.) Grote-Koska, Denis

Originalpublikationen

Goldbecker A, Buchert R, Berding G, Bokemeyer M, Lichtinghagen R, Wilke F, Ahl B, Weissenborn K. Blood-brain barrier permeability for ammonia in patients with different grades of liver fibrosis is not different from healthy controls. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010;30(7):1384-1393

Infusino I, Schumann G, Ceriotti F, Panteghini M. Standardization in clinical enzymology: a challenge for the theory of metrological traceability. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(3):301-307

Kielstein JT, Veldink H, Martens-Lobenhoffer J, Haller H, Burg M, Lorenzen JM, Lichtinghagen R, Bode-Böger SM, Kliem V. SDMA is an early marker of change in GFR after living-related kidney donation. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(1):324-328

Kümpers P, Hafer C, Lukas A, Lichtinghagen R, Brand K, Flier D, Faulhaber-Walter R, Kielstein JT. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* 2010;14(1):R9

Lichtinghagen R, Pietsch D, Brand K. Evaluation of an automated capillary electrophoresis system for serum protein electrophoresis with the determination of gender-specific reference values. *Clin Lab* 2010;56(3-4):119-126

Metzger J, Kirsch T, Schiffer E, Ulger P, Menten E, Brand K, Weisinger EM, Haubitz M, Mischak H, Hergert-Rosenthal S. Urinary excretion of twenty peptides forms an early and accurate diagnostic

pattern of acute kidney injury. *Kidney Int* 2010;78(12):1252-1262

Ruettger A, Neumann S, Wiederanders B, Huber R. Comparison of different methods for preparation and characterization of total RNA from cartilage samples to uncover osteoarthritis in vivo. *BMC Res Notes* 2010;3:7

Schumann G, Canalias F, Joergensen PJ, Kang D, Lessinger JM, Klauke R. IFCC reference procedures for measurement of the catalytic concentrations of enzymes: corrigendum, notes and useful advice. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(5):615-621

Toussaint B, Emons H, Schimmel HG, Bossert-Reuther S, Canalias F, Ceriotti F, Féraud G, Ferrero CA, Franck PF, Gella FJ, Henny J, Jorgensen PJ, Klauke R, Lessinger JM, Mazziotta D, Panteghini M, Ueda S, Schumann G. Traceability of values for catalytic activity concentration of enzymes: a Certified Reference Material for aspartate transaminase. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(3):795-803

Wehmeier M, Petrich T, Brand K, Lichtinghagen R, Hesse E. Oncofetal Fibronectin mRNA Is Highly Abundant in the Blood of Patients with Papillary Thyroid Carcinoma and Correlates with High-Serum Thyroid-Stimulating Hormone Levels. *Thyroid* 2010;20(6):607-613

Worthmann H, Tryc AB, Goldbecker A, Ma YT, Tountopoulou A, Hahn A, Dengler R, Lichtinghagen R, Weissenborn K. The temporal profile of inflammatory markers and mediators in blood after acute ischemic stroke differs depending on stroke outcome. *Cerebrovasc Dis* 2010;30(1):85-92

Übersichtsarbeiten

Worthmann H, Tryc AB, Deb M, Goldbecker A, Ma YT, Tountopoulou A, Lichtinghagen R, Weissenborn K. Linking infection and inflammation in acute ischemic stroke. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1207:116-122

Buchbeiträge, Monografien

Vesper H, Emons H, Gnezda M, Jain CP, Miller WG, Rej R, Schumann G, Tate J, Thienpont L, Vaks JE. Characterization and quantification of commutable reference materials for laboratory medicine; approved guideline. Wayne, Pa.: CLSI, 2010. 63 S. (CLSI document; C53-A)

Abstracts

2010 wurden 5 Abstracts publiziert.

Promotionen

Kandemir, Judith D.: Mechanisms of monocyte activation and differentiation.

Diplome

Djofin Kamkaing, Nathalie F.: Regulation der MMP9-Expression durch den Transkriptionsfaktor C/EBP β .

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.): Eingeladener Redner und Chairman bei verschiedenen Veranstaltungen; Gutachter für folgende Institutionen: DFG, DGKL, div. Hochschulen (Lehrstuhlbesetzungen, Habilitationsverfahren); Gutachter für folgende Zeitschriften:

Circulation Research; European Journal of Immunology; Cellular Microbiology; Atherosclerosis; Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.

Lichtinghagen, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.): Eingeladener Redner und Chairman bei verschiedenen Veranstaltungen; Mitglied im Präsidium der Deutschen Vereinigten Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL); Gutachter für folgende Zeitschriften: *American Journal of Gastroenterology; Clinical Chemistry and Laboratory Medicine; Journal of Viral Hepatitis; Clinical Gastroenterology and Hepatology.*

Schumann, Gerhard (Prof. Dr. rer. nat.): Eingeladener Redner und Chairman bei verschiedenen Veranstaltungen; Gutachter für folgende Zeitschriften: *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.*

Huber, René (Dr. rer. nat.): Gutachter für folgende Zeitschriften: *Rheumatology; Journal of Biological Chemistry.*

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

■ Direktor: Prof. Dr. Sebastian Suerbaum

Tel.: 0511 / 532-6769 • E-Mail: suerbaum.sebastian@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/mikrobiologie.html

Forschungsprofil

Die Hauptaufgaben des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene der MHH (IMMKH) sind Forschung über Infektionskrankheiten (Infektionserreger und Infektabwehr), die Labordiagnostik von Infektionen durch Bakterien, Pilze und Parasiten, die Beratung der behandelnden Ärzte bei der Diagnostik, Therapie und Prävention von Infektionskrankheiten, die Krankenhaushygiene und die Lehre für Studierende der Medizin, Zahnmedizin, Biologie und anderer Fachrichtungen.

Das Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene hat seit vielen Jahren eine zentrale Stellung in der Forschungslandschaft der MHH, der Lehre und der klinischen Versorgung inne, die sich beispielsweise darin widerspiegelt, dass Mitarbeiter des Instituts als Teilprojektleiter in vier Sonderforschungsbereichen vertreten sind.

Prof. Dr. Sebastian Suerbaum leitet das Institut seit dem 01.07.2003. Neben seiner Arbeitsgruppe, deren Schwerpunktthemen die genetische Variabilität von *Helicobacter pylori* sowie die molekulare Pathogenese der *Helicobacter hepaticus*-Infektion sind, bestehen am Institut zurzeit sechs wissenschaftliche Arbeitsgruppen, die ausnahmslos international angesehen und in bestehende Forschungsverbünde der MHH eingebunden sind. Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Franz-Christoph Bange untersucht die Mechanismen der Persistenz von *Mycobacterium tuberculosis*. Die Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. Christine Josenhans untersucht Erreger-Wirtsinteraktionen und angeborene Immunantwort in den Modellsystemen der chronischen *Helicobacter pylori*- und *Helicobacter hepaticus*-Infektion sowie das wirtsspezifische Erregerverhalten in *Campylobacter*-Infektionen. Prof. Dr. Andreas Klos charakterisiert mit seiner Gruppe Pathomechanismen von obligat intrazellulären Chlamydien, deren Interaktion mit dem Immunsystem im Pneumoniemodell sowie die Immunbiologie der Anaphylatoxine und ihrer Rezeptoren bei entzündlichen Erkrankungen. Der von Frau PD Dr. Iris Chaberny geleitete Arbeitsbereich Krankenhaushygiene führt Forschungsarbeiten zur Epidemiologie nosokomialer Infektionen und zur Transmission nosokomialer Krankheitserreger und zu systematischen umfassenden Interventionen durch. Prof. Dr. Mathias Hornef hat eine W2-Schwerpunktprofessur „Molekulare Medizinische Mikrobiologie“ und der Schwerpunkt seiner Forschungsarbeiten ist das angeborene Immunsystem des Darms. Prof. Dr. Dirk Hofreuter hat eine W2-Schwerpunktprofessur „Genomik und Pathogenese bakterieller Infektionen“ und der Schwerpunkt seiner Forschungsarbeiten sind die Auswirkungen metabolischer Unterschiede bei *Campylobacter jejuni* und verwandten Spezies auf den Infektionsverlauf sowie die Persistenz in verschiedenen Wirtsorganismen.

Forschungsprojekte

Metabolische Diversität und Persistenzfaktoren von *Campylobacter jejuni*

Die Infektion mit *Campylobacter jejuni* ist eine weit verbreitete Zoonose. *C. jejuni* besiedelt als kommensales Bakterium den Gastrointestinaltrakt verschiedenster Wild-, Haus- und Nutztiere wie z. B. Vögel, Katzen, Hunde, Rinder und Geflügel. Besonders oft ist *C. jejuni* als Teil der natürlichen Darmflora von Hühnern zu finden, weshalb der Verzehr von kontaminiertem Hühnerfleisch der häufigste Übertragungsweg von *C. jejuni* auf den Menschen darstellt. Die selbstlimitierende *Campylobacter*-Enteritis manifestiert sich nach einer Inkubationszeit von 1 bis 8 Tagen mit starken Abdominalschmerzen und schweren wässrigen bis gelegentlichen blutigen Durchfällen. Der Ausbruch der Krankheit wird häufig von Fieber bis zu 40 °C begleitet. In der Regel enden die Krankheitssymptome innerhalb einer Woche

und es kommt selten zu Rückfällen. Vereinzelt führen *C. jejuni*-Infektionen zu Komplikationen wie z. B. dem Guillain-Barré-Syndrom. Bei dieser meist reversiblen neurologischen Erkrankung kommt es unter anderem zur autoimmunen Schädigung peripherer Nerven, was Empfindungsstörungen und Lähmungserscheinungen in Beinen und Armen mit sich bringt. Chronische Verläufe der Campylobacteriose oder eine extraintestinale Ausbreitung von *C. jejuni* sind selten und werden meist nur bei immundefizienten Personen beobachtet. In diesen Fällen ist eine antibiotische Therapie mit Erythromycin oder Chinolonen erforderlich.

Erstaunlicherweise wurde *C. jejuni* erst in den 70er Jahren eindeutig als Auslöser von Durchfallerkrankungen in Verbindung gebracht, doch in den letzten Jahren wuchs die Bedeutung von *C. jejuni* als einer der häufigsten bakteriellen Enteritiserreger in Industrie- und Entwicklungsländern. In Deutschland wurden 2009 nach Angaben des Robert Koch-Instituts doppelt so viele Campylobacteriose-Fälle (62789) wie Salmonellose-Fälle (31397) gemeldet. Ein Grund, warum *C. jejuni* für viele Jahre als Verursacher von Durchfallerkrankungen möglicherweise unterrepräsentiert war, sind die erschwerten Bedingungen, welche für die Anzucht dieses chemoheterotrophen Bakteriums benötigt werden: *C. jejuni* wächst nur in microaerophiler Atmosphäre und hat spezielle Nährstoffanforderungen, so dass *C. jejuni* im Vergleich zu anderen enteropathogenen Bakterien deutlich langsames Wachstum besitzt. Deshalb werden spezielle Campylobacter-Selektivnährmedien benötigt, um zu verhindern, dass *C. jejuni* durch die normale Darmflora während der Anzucht für die Labordiagnose überwachsen wird.

Die Morphologie von *C. jejuni* spiegelt die optimale Anpassung des Gram-negativen Bakteriums an die Besiedlung des Darms, speziell der Darmkrypten, wider: Die bipolare Begeißelung und die spiralig gekrümmte Stäbchenform verleihen *C. jejuni* eine sehr hohe Beweglichkeit, welche für das effektive Durchdringen des Darmmukus und das tiefe Eindringen bis zur Basis der Darmkrypten benötigt wird. Chemotaxis und die Flagellen vermittelte Motilität gehören zu den wenigen bekannten Virulenzfaktoren, die an der Pathogenese von *C. jejuni*-Infektionen beteiligt und für die Kolonisierung des Darms essentiell sind.

Im Gegensatz zu Salmonellen-Infektionen ist bei einigen *C. jejuni*-Isolaten eine extrem niedrige Dosis von 500 Bakterien ausreichend, um eine Infektion zu etablieren. Im Mukus des Darms findet *C. jejuni* optimale Wachstumsbedingungen, so dass sich die Bakteriendichte im Vergleich zu der Infektionsdosis um den Faktor 105 - 107 erhöhen kann. Leider ist bisher noch wenig darüber bekannt, welche metabolischen Eigenschaften von *C. jejuni* für die Etablierung einer Infektion essentiell sind und welche Nährstoffe während der Kolonisierung des Darms für *C. jejuni* zur Verfügung stehen, so dass es im Darmtrakt zu solch einer effizienten Vermehrung des Pathogens kommen kann. Diese Fragestellungen sind deshalb von zentraler Bedeutung, da seit langem das Unvermögen von *C. jejuni* bekannt ist, Glucose und andere Hexosen bei in vitro-Wachstumsversuchen als Energiequelle zu verwenden. Diese metabolische Einschränkung grenzt *C. jejuni* von Durchfallerregern wie Salmonellen, Yersinien sowie vielen anderen bakteriellen Krankheitserregern ab. Die Analyse der ersten publizierten Genomsequenz von *C. jejuni* zeigte, dass mehrere Stoffwechselwege des zentralen Metabolismus in dem Stamm *C. jejuni* NCTC 11168 nicht vollständig vorhanden sind oder völlig fehlen: so kodiert *C. jejuni* NCTC 11168 z. B. keine Phosphofruktokinase, ein Schlüsselenzym des Embden-Meyerhof-Parnas-Wegs (Glycolyse), während alle anderen glycolytischen Enzyme in *C. jejuni* NCTC 11168 vorkommen. Es konnten in *C. jejuni* NCTC 11168 ebenfalls keine Gene des Entner-Doudoroff-Wegs identifiziert werden. Obwohl der nicht-oxidative Teil des Pentosephosphatwegs in *C. jejuni* NCTC 11168 komplett vorhanden ist, fehlt in diesem Stamm der oxidative Teil des Pentosephosphatwegs, weshalb Glucose nicht in Ribulose-5-phosphat umgewandelt werden kann. Vergleichende Genomsequenzanalysen mehrerer *C. jejuni*-Isolate zeigten, dass diese metabolischen Einschränkungen charakteristisch für alle untersuchten Stämme sind. Ein intakter Krebs-Zyklus und eine vollständige Gluconeogenese, die für anaplerotische Reaktionen benötigt werden, sind jedoch in allen sequenzierten *C. jejuni*-Stämmen konserviert. Anstelle von Glucose und anderen Hexosen sind vor allem Pyruvat, Dicarboxylate und Aminosäuren wichtige Energie- und Kohlenstoffquelle für *C. jejuni*. Wir konnten zeigen, dass es bei der Fähigkeit, Aminosäuren zu verstoffwechseln, deutliche stammspezi-

fische Unterschiede gibt: Der von uns sequenzierte Stamm *C. jejuni* 81-176 ist unter *in vitro*-Versuchsbedingungen in der Lage, von den 20 getesteten Aminosäuren die glucogenen Aminosäuren Aspartat, Asparagin, Glutamat, Glutamin, Prolin und Serin als Wachstumssubstrate zu verwerten. Unter den gleichen Bedingungen konnte der Referenzstamm *C. jejuni* NCTC 11168 lediglich Aspartat, Glutamat, Prolin und Serin verwerten. Eine geringe Anzahl von *C. jejuni*-Isolate kann erstaunlicherweise nur Aspartat, Glutamat und Prolin als Wachstumssubstrate nutzen.

C. jejuni 81-176 scheint im Vergleich zu *C. jejuni* NCTC 11168 und einigen anderen *C. jejuni*-Isolaten robustere Kolonisierungseigenschaften in Infektionsversuchen mit verschiedenen Tiermodellen aufzuweisen. Uns interessierte deshalb die Frage, ob die erweiterten metabolischen Eigenschaften bei der Verwertung von Aminosäuren sich positiv auf den Infektionsverlauf von *C. jejuni* 81-176 auswirken könnten. Durch Infektionsexperimente mit immundefizienten Mäuse versuchten wir aufzuklären, welche Stoffwechselforgänge von *C. jejuni* 81-176 für einen effektiven Kolonisierungsprozess benötigt werden, und untersuchten dabei speziell die Auswirkungen des Aminosäurekatabolismus von *C. jejuni* 81-176 auf die Besiedlung von *MyD88*^{-/-}, *Nramp*^{-/-} *C57BL/6* Mäusen. Besonderes Interesse galt dabei der Frage, welche Aminosäure für die Besiedlung des Darmtraktes bzw. der Leber von *C. jejuni* 81-176 benötigt werden und ob es gewebespezifische Unterschiede gibt. Deshalb führten wir orale und intraperitoneale Koinfektionen der *MyD88*^{-/-}, *Nramp*^{-/-} *C57BL/6* Mäuse mit *C. jejuni* 81-176 und dessen isogenen Mutanten, die Defekte in verschiedenen Aminosäureabbauwegen tragen, durch.

Es zeigte sich, dass eine *sdA* Mutante, deren L-Serin-Deaminase inaktiviert ist und Serin nicht verstoffwechseln kann, deutlich bei der Persistenz im Darmtrakt sowie in der Leber gegenüber dem Wildtyp-Stamm benachteiligt ist. Einen ähnlich deutlichen Defekt zeigte die *peb1A* Mutante, die nicht in der Lage ist, Aspartat, Asparagin, Glutamat und Glutamin zu verwerten. Auch der Prolin-Katabolismus von *C. jejuni* 81-176 ist für die Kolonisierung und Persistenz im murinen Darm von Bedeutung, doch hatte eine *putP* Mutante, deren Prolinaufnahmesystem inaktiviert ist, keine Benachteiligung gegenüber dem Wildtyp-Stamm bei der Besiedlung der Leber. Vergleichbare gewebespezifische Auswirkung hatte die Mutation des *ggT* Gens von *C. jejuni* 81-176, das für eine gamma-Glutamyltranspeptidase kodiert und die Hydrolyse von Glutamin und Glutathion unter Freisetzung von Glutamat bzw. Cysteinylglycin katalysiert. Demnach scheint die Verwertung von Prolin und Glutamin durch *C. jejuni* 81-176 nur für die Persistenz im Darm vorteilhaft zu sein und hat keinen Einfluss auf die Persistenz in der Leber. Die Fähigkeit, Glutamin als Wachstumssubstrat zu verwerten, ist nicht in allen *C. jejuni* Stämmen konserviert, und wir konnten zeigen, dass dies mit dem Vorhandensein des *ggT* Gens in *C. jejuni* korreliert: von 18 getesteten *C. jejuni* konnte jeder *ggT* positive, aber kein *ggT* negativer *C. jejuni* Stamm, wie z. B. NCTC 11168, Glutamin als Kohlenstoff- und Energiequelle für das Wachstum benutzen. Wir identifizierten eine weitere genetische Diversität in *C. jejuni*, die zur metabolischen Variabilität unterschiedlicher Stämme führt, und sich letztlich auf die gewebespezifische Persistenz von *C. jejuni* im murinen Infektionsmodell auswirkt. Alle untersuchten *C. jejuni*-Stämme kodieren für eine cytoplasmatische Asparaginase (*AnsB*), doch im Vergleich zu NCTC 11168 ist der offene Leserahmen des *ansB* Gens in *C. jejuni* 81-176 um 51 Basenpaare größer und besitzt einen zweiten, stromaufwärts lokalisierten Translationsstart. Dieses zusätzliche 51 Basenpaare lange DNA-Fragment kodiert für ein Sec-abhängiges Signalpeptid, so dass *C. jejuni* 81-176 sowohl eine sekretierte Asparaginase produziert, als auch ein cytoplasmatisches Enzym bei Verwendung des interne Translationsstartpunkt. *In vitro* Experimente zeigten, dass nur die sekretierte Form der Asparaginase es *C. jejuni* ermöglicht, extrazelluläres Asparagin als Wachstumssubstrat zu verwenden. Interessanterweise waren bei Infektionen von Mäusen sowohl eine *ansB* Deletionsmutante von *C. jejuni* 81-176 als auch eine isogene Mutante, bei der nur die Sec-Signalsequenz von *ansB* deletiert wurde, gegenüber dem Wildtyp-Stamm bei der Persistenz in der Leber benachteiligt. Dagegen gab es bei der Persistenz im Darmtrakt der infizierten Mäuse keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Wildtyp-Stamm und der *ansB* Mutante. Die Bedeutung des Asparaginkatabolismus von *C. jejuni* 81-176 für die effektive Persistenz in der Leber, aber nicht im Darm, steht im deutlichen Gegensatz zu dem gewebespezifischen Beitrag des Prolin- und Glutaminmetabolismus für die Persistenz

von *C. jejuni* 81-176 im murinen Darm.

Unsere Infektionsexperimente mit *C. jejuni* unter Verwendung eines murinen Kolonisierungsmodells geben erste Hinweise darauf, wie die effiziente Kolonisierung eines Wirtes nicht nur von klassischen Virulenzfaktoren wie Adhärenz-faktoren und Toxinen bestimmt werden kann, sondern auch durch die metabolischen Eigenschaften des bakteriellen Pathogens moduliert werden. Es bleibt zu klären, (1) welchen Einfluss die metabolische Diversität der unterschiedlichen *C. jejuni*-Stämme auf deren Virulenzeigenschaften und den Infektionsverlauf beim Menschen hat und (2) ob die unterschiedlichen physiologischen Eigenschaften der *C. jejuni*-Isolate deren spezifische metabolische Anpassung an unterschiedliche Primärwirte reflektieren.

■ Projektleitung: Hofreuter, Dirk (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.), Med. Mikrobiologie, MHH; Pich, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Toxikologie, MHH; Förderung: BMBF, DFG

Weitere Forschungsprojekte

Die Bedeutung der mykobakteriellen Arginin- und Laktatverwertung sowie der Acetatgärung für Wachstum und Persistenz von *Mycobacterium tuberculosis* in der Lunge

■ Projektleitung: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ehlers, Stefan (Prof. Dr. med.), FZ Borstel; Geffers, Robert (Dr. rer. nat.), HZI, Braunschweig, Maus, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Exp. Pneumologie, MHH; Förderung: DFG, SFB 587, Teilprojekt A11

Role of *msrA* and *tpx* in resistance of *Mycobacterium tuberculosis* and *Salmonella enterica* serovar Typhimurium to oxidative and nitrosative stress

■ Projektleitung: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ehlers, Stefan (Prof. Dr. med.), FZ Borstel; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

Molecular mechanisms of resistance to oxidative and nitrosative stress in *Mycobacterium tuberculosis* and *Salmonella typhimurium*

■ Projektleitung: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ehlers, Stefan (Prof. Dr. med.), FZ Borstel; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

Basisinnovationen: Neue Targets für kürzere Tuberkulose-Therapie, Teilvorhaben: MH Hannover

■ Projektleitung: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Jäger, Timo (Dr. rer. nat.), Molisa, Ehlers, Stefan (Prof. Dr. med.), FZ Borstel, Bilitewski, Ursula (Prof. Dr. rer. nat.), HZI, Braunschweig; Medina, Eva (PD Dr. rer. nat.), HZI, Braunschweig; Förderung: BMBF, Projektträger Jülich

Tuberkulose: Pathogenese und Diagnostik

■ Projektleitung: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Geffers, Robert (Dr. rer. nat.), HZI, Braunschweig, Ehlers, Stefan (Prof. Dr. med.), FZ Bostel; Förderung: Niedersächsischer Verein zur Bekämpfung der Tuberkulose, Lungen- und Bronchialerkrankungen e. V.

Assoziation von MRSA-Raten mit Parametern der Struktur- und Prozessqualität der Krankenhäuser

■ Projektleitung: Chaberny, Iris F. (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Gastmeier, Petra (Prof. Dr. med.), Charité, Berlin; Förderung: Bundesärztekammer

MRSA-KISS Modul des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS), Nationales Referenzzentrum für die Surveillance von nosokomialen Infektionen

■ Projektleitung: Chaberny, Iris F. (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Gastmeier, Petra (Prof. Dr. med.), Charité, Berlin; Dettenkofer, Markus (Prof. Dr. med.), Universitätsklinik Freiburg; Förderung: BMG

Aktion Saubere Hände - Compliance Beobachtungen und Surveillance nosokomialer Infektionen

■ Projektleitung: Chaberny, Iris F. (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Mente, Jürgen - Klinikangelegenheiten, MHH; Förderung: Industrie

Effect of peptide and amino acid catabolism on the growth dynamic and colonization efficiency of *Campylobacter jejuni*

■ Projektleitung: Hofreuter, Dirk (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Pich, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Toxikologie, MHH, Wieler, Lothar (Prof. Dr. med. vet.), Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen, FU Berlin, Galán, Jorge E. (D.V.M., Ph.D.), Section of Microbial Pathogenesis, Yale University, USA; Förderung: DFG NV

The effect of protease-mediated peptide and amino acid catabolism in *Campylobacter jejuni* on its proliferation, intracellular survival and persistence in a murine colonization model

■ Projektleitung: Hofreuter, Dirk (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Zentrum für Infektionsbiologie über Lichtenberg-Stipendium

Die Rolle antimikrobieller Peptide bei der Etablierung und Erhaltung der Darmhomöostase

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.), Medizinische Mikrobiologie, MHH; Salzmann, Nita (MD, Ph.D.), Medical College of Wisconsin, USA; Förderung: DFG, SFB 621, Teilprojekt A12

Mechanismen der Wirts-Bakterien Homöostase des Darmepithels

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.), Medizinische Mikrobiologie, MHH, Sparwasser, Tim (Prof. Dr. med.), Infektionsimmunologie, Twincore; Schambach, Axel (Dr. med.), Experimentelle Hämatologie, MHH, Hauser, Hansjörg (Prof. Dr. rer. nat.), HZI, Braunschweig, Janssen, Klaus-Peter (Dr. rer. nat.), TU München, Bäckhed, Fredrik (Prof. Dr. rer. nat.), Wallenberg Labor, Universität Göteborg, Schweden; Förderung: DFG, SFB 900, Teilprojekt A4

Mechanisms that prevent inappropriate Toll-like receptor activation at the intestinal epithelium

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Andersson, Mats (Ph.D.), Karolinska Institute, Stockholm, Salzmann, Nita (MD, Ph.D.), Medical College of Wisconsin, USA; Förderung: DFG NV

Die Rolle von Darmepithelzellen bei der Erregerabwehr und Wirtsempfindlichkeit gegenüber *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Goethe, Ralph (Prof. Dr. med. vet.), Mikrobiologie, Tierärztliche Hochschule Hannover; Förderung: BMBF, ZooMAP-Verbundprojekt

The influence of antimicrobial peptides on cellular activation of intestinal epithelial cells by lipopolysaccharide

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Brandenburg, Klaus (Prof. Dr. rer. nat.), FZ Borstel; Förderung: BMBF

The role of polarisation and horizontal communication during proinflammatory stimulation of epithelial cells

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Förderung: Exzellenzinitiative, Promotionsstipendium im Studiengang Infektionsbiologie / HBRS

The role of IRAK-1 in intestinal epithelial tolerance toward the physiological microflora

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Förderung: Alexander von Humboldt-Stiftung, Forschungskostenzuschuss für Forschungsstipendium

Regulation of enteric antimicrobial host defence during development and disease

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Förderung: Österreichische Akademie der Wissenschaften, APART-Stipendium

NOD2-mediated activation of intestinal epithelial cells

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Mellroth, Peter (Dr. rer. nat.), Karolinska Institute, Stockholm, Schweden, Henriques Normark, Birgitta (Prof., MD, Ph.D.), SMI, Karolinska Institute, Stockholm, Schweden; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

Mechanismen der Modulation der angeborenen Immunantwort durch Helicobacter-Spezies

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.), Medizinische Mikrobiologie, MHH; Förderung: DFG, SFB 900, Teilprojekt B6

Immunomodulatory effects of Helicobacter infection and gastrointestinal colonization by other bacteria: the role of TRAF6 and ubiquitylation

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Masucci, Maria (Prof., Ph.D.), Karolinska Institute, Stockholm, Schweden, Bruder, Dunja (Dr. rer. nat.), Geffers, Robert (Dr. rer. nat.), und Jeron, Andreas (Dr. rer. nat.), HZI, Braunschweig; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

Characterization of mechanisms mediating energy taxis of Helicobacter species

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Rhen, Mikael (Prof., Ph.D.), Karolinska Institute, Stockholm, Schweden, McMurry, Jonathan (Prof., Ph.D.), Kennesaw University, USA; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

Determinants of host specificity of Campylobacter species in colonisation and disease

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.), Medizinische Mikrobiologie, MHH; Rhen, Mikael (Prof., Ph.D.), Melefors, Öjar (Assoc. Prof.), Karolinska Institute, Stockholm, Schweden; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

Characterization of energy tactic abilities of Helicobacter pylori and their role in host colonization and gene regulation

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Taylor, Barry (Prof., Ph.D.), Johnson, Mark (Prof., Ph.D.), Watts, Kylie (Prof., Ph.D.), Loma Linda University, USA, McMurry, Jonathan (Prof., Ph.D.), Kennesaw University, USA; Förderung: DFG NV

Strain diversity and host reaction of Helicobacter pylori (ERA-NET Pathogenomics/Verbund HELDIVNET)

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Achtman, Mark (Prof., Ph.D.), University College Cork, Irland, Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.), Medizinische Mikrobiologie, MHH; Förderung: BMBF, Projektträger Jülich

Determinanten der Wirtsspezifität u. Pathogenese von human- u. tierkolonisierenden Campylobacter-Spezies, Projekt im Netzwerk FBI-Zoo zur Epidemiologie, Pathogenese u. Wirtsspezifität von bakteriell. zoonotisch. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Wieler, Lothar (Prof. Dr. med. vet.), FU Berlin; Kaspers, Bernd (Prof. Dr. med. vet.), LMU München; Valentin-Weigand, Peter (Prof. Dr. med. vet.), Tierärztliche Hochschule Hannover, Alter, Thomas (Prof. Dr. med. vet.), FU Berlin; Förderung: BMBF, DLR

INCA: The role of chronic INfections in the development of CAncer: Escape of *H. pylori* from the innate immune system

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Masucci, Maria (Prof., Ph.D.), Frisan, Teresa (Ph.D.), Karolinska Institute, Stockholm, Schweden, Crabtree, Jean E. (Prof., Ph.D.), University of Leeds, UK; Förderung: EU-IP 6. Rahmenprogramm

Immune evasion, suppression, and polarization by pathogenic *Helicobacter* species

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Immune evasion, suppression, and polarization by pathogenic *Helicobacter* species; Förderung: Zentrum für Infektionsbiologie über Hirte-Stipendium

Functional characterization of the type IV/type VI secretion system and secreted effectors of *Helicobacter hepaticus*

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Fox, James G. (Prof., DVM), und Schauer, David B. (Prof., DVM), MIT, Cambridge, MA, USA, Hedrich, Hans J. (Prof. Dr. med. vet.), und Bleich, André (Prof. Dr. med. vet.), Zentrales Tierlabor, MHH, Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.), Med. Mikrobiologie, MHH, Gruber, Achim (Prof., Ph.D.), FU Berlin; Förderung: Zentrum für Infektionsbiologie über Lichtenberg Fellowship

Zytokine als Regulatoren der Anaphylatoxinwirkung (Die Rolle des Komplementsystems bei entzündlichen Darmerkrankungen im Tiermodell)

■ Projektleitung: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Bleich, André (Prof. Dr. med. vet.), Wedekind, Dirk (PD Dr. med. vet.), Zentrales Tierlabor, MHH Gessner, Johannes (Prof. Dr. med.), Klinische Immunologie, MHH; Förderung: DFG, SFB 566, Teilprojekt A4

Die Rolle des Komplementsystems in der Chlamydien-Pneumonie im Mausmodell

■ Projektleitung: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Bleich, André (Prof. Dr. med. vet.), Wedekind, Dirk (PD Dr. med. vet.), Zentrales Tierlabor, MHH; Förderung: DFG, SFB 587, Teilprojekt A16

Effector-protein dependent signaling pathways and host responses in chlamydial persistence

■ Projektleitung: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Rottenberg, Martin (Prof., Ph.D.), Karolinska Institute, Stockholm, Schweden; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

Chlamydial virulence factors related to the complement system and culture conditions

■ Projektleitung: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Rottenberg, Martin (Prof., Ph.D.), Karolinska Institute, Stockholm, Schweden; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

The role of the anaphylatoxin receptors in animal models of experimental colitis

■ Projektleitung: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Bleich, André (Prof. Dr. med. vet.), Wedekind, Dirk (PD Dr. med. vet.), Zentrales Tierlabor, MHH, Ponimaskin, Evgeni (Prof. Dr. rer. nat.), Abt. Neurophysiologie, MHH; Förderung: ZIB

Epidemiologie und klinische Relevanz von *Pseudallescheria*- bzw. *Scedosporium*-Besiedlungen des Respirationstraktes bei Mukoviszidose-Patienten

■ Projektleitung: Sedlacek, Ludwig (Dr. med.), Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Tintelnot, Kathrin (Dr. med.), Robert-Koch-Institut, Berlin, Heesemann, Jürgen (Prof. Dr. med., Dr. rer. nat.), Hogardt, M. (Dr. med.), Max von Pettenkofer-Institut, München, Staab, Doris (PD Dr. med., Dr. rer. nat.), Schwarz, Carsten (Dr. med.), Klinik für Pädiatrie mS Pneumologie und Immunologie, Berlin, Rüssmann, Holger (Prof. Dr. med.), und Wagner, Sonja, Helios-Klinik Emil von Behring, Berlin; Förderung: Robert-Koch-Institut, Berlin

Auftreten und Verbreitung der Fluorchinolinresistenz bei ausgewählten, bedingt pathogenen Infektionserregern in der Besiedlungsflora

■ Projektleitung: Sedlacek, Ludwig (Dr. med.), Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Witte, Wolfgang (Prof. Dr. med.), Werner, Guido (PD Dr. rer. nat.), Klare, I. (Dr. rer. nat.), Pfeifer, Y. (Dr. rer. nat.), Robert-Koch-Institut Wernigerode, Gastmeier, Petra (Prof. Dr. med.), und Meyer, E. (PD Dr. med.), Charité, Berlin, Rodloff, A. (Prof. Dr. med.), Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Leipzig, Heesemann, Jürgen (Prof. Dr. med., Dr. rer. nat.), Hogardt, M. (Dr. med.), Max von Pettenkofer-Institut, München; Förderung: Robert-Koch-Institut, Berlin

Molekulare Grundlagen der Pathogenität von *Helicobacter hepaticus* in murinen Modellen chronisch entzündlicher Darmerkrankung

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hedrich, Hans (Prof. Dr. med. vet.), Bleich, André (Prof. Dr. med. vet.), Zentrales Tierlabor, MHH, Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet.), Immunologie, MHH, Bruder, Dunja (PD Dr. rer. nat.), HZI, Braunschweig, Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.), Med. Mikrobiologie, MHH; Förderung: DFG, SFB 621, Teilprojekt B8

Genom- und Populationsdynamik während der chronischen *Helicobacter pylori*-Infektion

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, SFB 900, Teilprojekt A1

Zentrale Einrichtung des SFB für Hochdurchsatzsequenzierung und Bioinformatik

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.), Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med., Dr. rer. nat.); Förderung: DFG, SFB 900, Zentrales Projekt Z1

Genetic adaption of *H. pylori* to the host individual

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Achtman, Mark (Prof., Ph.D.), University College Cork, Irland, Meyer, Thomas F. (Prof. Dr. rer. nat.), Aebischer, Toni (Dr. rer. nat.), MPI für Infektionsbiologie, Berlin, Correa, Pelayo (Prof., MD), Vanderbilt University, Nashville, USA; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

Mechanisms generating allelic diversity during chronic infection

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Engstrand, Lars (Prof., MD, Ph.D.), Karolinska Institute, Stockholm, Schweden; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

INCA: The role of chronic INfections in the development of CANcer: Predictive bacterial markers of tumorigenic potential in *Helicobacter pylori*

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Labigne, Agnès (Prof., Ph.D.), Institut Pasteur, Paris, Frankreich; Mégraud, Francis (Prof., Ph.D.), Univ. Bordeaux, Frankreich; Förderung: EU-IP 6. Rahmenprogramm

Genomic diversity of *Helicobacter pylori*

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hacker, Jörg (Prof. Dr. rer. nat.), Robert-Koch-Institut, Berlin, und 30 weitere europäische Kooperationspartner; Förderung: EU NoE-Europathogenomics 6. Rahmenprogramm

Parasite and host genetic diversity in *Helicobacter* infections (ERA-NET Pathogenomics/Verbund HELDIVNET)

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.), Medizinische Mikrobiologie, MHH; Achtman, Mark (Prof., Ph.D.), University College Cork, Irland, Machado, José (Prof., Ph.D.), Univ. of Porto, Portugal, Labigne, Agnès (Prof., Ph.D.), Institut Pasteur, Paris, Frankreich, Haas, Rainer (Prof., Ph.D.), Max von Pettenkofer-Institut, München; Förderung: BMBF, Projektträger Jülich

Food-borne zoonotic infections of humans (FBI-Zoo) zur Epidemiologie, Pathogenese und Wirtsspezifität von bakteriellen zoonotischen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.), Medizinische Mikrobiologie, MHH; Förderung: BMBF, DLR

IFB-Tx: Characterization of the pulmonary “microbiome” in patients after lung transplantation and its correlation with AR (acute graft rejection) - episodes and the development of BOS (Bronchiolitis obliterans syndrome)

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Welte, Tobias (Prof. Dr. med.), Gottlieb, Jens (Dr. med.), Abt. Pneumologie, MHH, Haverich, Axel (Prof. Dr. med., Dr. h. c.), Klinik für HTTG-Chirurgie, MHH; Förderung: BMBF, DLR

MRSA plus Netzwerk der Region Hannover

■ Projektleitung: Chaberny, Iris F. (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Behrends, Hans-Bernhard (Dr. med.), Fachbereich Gesundheit Region Hannover

Retrospektive Analyse der Voriconazol-Prophylaxedaten bei lungentransplantierten Patienten aus den Jahren 2001 - 2005

■ Projektleitung: Chaberny, Iris F. (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Mattner, Frauke (PD Dr. med.), Gastärztin Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Arbeitsbereich Krankenhaushygiene, MHH / Kliniken der Stadt Köln, Zentralbereich Hygiene

Initiative zur Prävention sternaler Wundinfektionen in bundesdeutschen Krankenhäusern mit herzchirurgischen Abteilungen

■ Projektleitung: Graf, Karolin (Dr. med.); Kooperationspartner: Gastmeier, Petra (Prof. Dr. med.), Charité Berlin, Nationales Referenzzentrum für Surveillance nosokomialer Infektionen, Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung (BQS), Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz-, und Gefäßchirurgie (DGTHG), Chaberny, Iris F. (PD Dr. med.), Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Arbeitsbereich Krankenhaushygiene, MHH

Klinische und molekulare Epidemiologie von C. difficile Infektionen

■ Projektleitung: Ott, Ella (Dr. med.); Kooperationspartner: Mattner, Frauke (PD Dr. med.), Gastärztin Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Arbeitsbereich Krankenhaushygiene, MHH / Kliniken der Stadt Köln, Zentralbereich Hygiene Chaberny, Iris F. (PD Dr. med.), Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Arbeitsbereich Krankenhaushygiene, MHH

Systematische Analyse von nosokomialen Ausbrüchen

■ Projektleitung: Vonberg, Ralf-Peter (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Gastmeier, Petra (Prof. Dr. med.), Charité Berlin

Originalpublikationen

Amara U, Flierl MA, Rittirsch D, Klos A, Chen H, Acker B, Brückner UB, Nilsson B, Gebhard F, Lambris JD, Huber-Lang M. Molecular intercommunication between the complement and coagulation systems. *J Immunol* 2010;185(9):5628-5636

Bahlawane C, Dian C, Muller C, Round A, Fauquant C, Schauer K, de Reuse H, Terradot L, Michaud-Soret I. Structural and mechanistic insights into *Helicobacter pylori* NikR activation. *Nucleic Acids Res* 2010;38(9):3106-3118

Bleich EM, Martin M, Bleich A, Klos A. The Mongolian gerbil

as a model for inflammatory bowel disease. *Int J Exp Pathol* 2010;91(3):281-287

Chaberny IF, Wriggers A, Behne M, Gastmeier P. Antibiotics: MRSA Prevention Measures in German Hospitals: Results of a Survey Among Hospitals, Performed as Part of the MRSA-KISS Module. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(37):631-637

Chassin C, Kocur M, Pott J, Duerr CU, Gütle D, Lotz M, Hornef MW. miR-146a mediates protective innate immune tolerance in the neonate intestine. *Cell Host Microbe* 2010;8(4):358-368

- Coombs N, Sompallae R, Olbermann P, Gastaldello S, Göppel D, Masucci MG, Josenhans C. Helicobacter pylori affects the cellular deubiquitinase USP7 and ubiquitin-regulated components TRAF6 and the tumour suppressor p53. *Int J Med Microbiol* 2011;301(3):213-224
- Decker E, Engelmann G, Findeisen A, Gerner P, Laabeta M, Ney D, Posovszky C, Hoy L, Hornef MW. Cesarean Delivery Is Associated With Celiac Disease but Not Inflammatory Bowel Disease in Children. *Pediatrics* 2010;125(6):e1433-e1440
- Dolowschiak T, Chassin C, Ben Mkaddem S, Fuchs TM, Weiss S, Vandewalle A, Hornef MW. Potentiation of epithelial innate host responses by intercellular communication. *PLoS Pathog* 2010;6(11):e1001194
- Duerr CU, Salzman NH, Dupont A, Szabo A, Normark BH, Normark S, Locksley RM, Mellroth P, Hornef MW. Control of intestinal Nod2-mediated peptidoglycan recognition by epithelium-associated lymphocytes. *Mucosal Immunol* 2010;DOI: 10.1038/mi.2010.71
- Dutow P, Schmid SR, Ridderbusch M, Stulke J. Interactions between Glycolytic Enzymes of Mycoplasma pneumoniae. *J Mol Microbiol Biotechnol* 2010;19(3):134-139
- Engelmann I, Hesse N, Fegbeutel C, Strüber M, Wehrhane M, Gottlieb J, Welte T, Schulz TF, Simon AR, Mattner F. Incidence and impact of herpes simplex and cytomegalovirus detection in the respiratory tract after lung transplantation. *Transpl Infect Dis* 2010;DOI: 10.1111/j.1399-3062.2010.00587.x
- Ernst D, Bange FC, Rana A, Baerlecken N, Puls F, Schmidt RE, Stoll M. Tuberkuloseaktivierung mit Mycobacterium-ovis-Infektion der Mundschleimhaut unter Immunsuppression. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135(23):1179-1181
- Gangwer KA, Shaffer CL, Suerbaum S, Lacy DB, Cover TL, Bordenstein SR. Molecular evolution of the Helicobacter pylori vacuolating toxin gene (vacA). *J Bacteriol* 2010;192(23):6126-6135
- Graf K, Vonberg RP. An update on the quality of outbreak descriptions. *Virox Solutions Newsletter* 2010;(21)2
- Guerra L, Albihn A, Tronnorsjö S, Yan Q, Guidi R, Stenerlöw B, Sterzenbach T, Josenhans C, Fox JG, Schauer DB, Thelestam M, Larsson LG, Henriksson M, Frisan T. Myc is required for activation of the ATM-dependent checkpoints in response to DNA damage. *PLoS One* 2010;5(1):e8924
- Gutsmann T, Razquin-Olazaran I, Kowalski I, Kaonis Y, Howe J, Bartels R, Hornef M, Schurholz T, Rossle M, Sanchez-Gomez S, Moriyon I, Martinez de Tejada G, Brandenburg K. New antiseptic peptides to protect against endotoxin-mediated shock. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(9):3817-3824
- Hagemeier L, Graf K, Chaberny IF, Madea B. Aerogene Streptokokkeninfektion während der Obduktion. *Rechtsmedizin* 2010;DOI: 10.1007/s00194-010-0720-2
- Hartmann C, Peter C, Hermann E, Ure B, Sedlacek L, Hansen G, Bohnhorst B. Successful treatment of vancomycin-resistant Enterococcus faecium ventriculitis in a newborn with combined intravenous and intraventricular chloramphenicol. *J Med Microbiol* 2010;59(Pt 11):1371-1374
- Hemmerling J, Nell S, Kipp A, Schumann S, Deubel S, Haack M, Brigelius-Flohe R. alpha-Tocopherol enhances degranulation in RBL-2H3 mast cells. *Mol Nutr Food Res* 2010;54(5):652-660
- Horst SA, Jaeger T, Denkel LA, Rouf SF, Rhen M, Bange FC. Thiol peroxidase protects Salmonella enterica from hydrogen peroxide stress in vitro and facilitates intracellular growth. *J Bacteriol* 2010;192(11):2929-2932
- Jänisch S, Günther D, Fieguth A, Bange FC, Schmidt A, Debertain AS. Postmortaler Nachweis von Clostridien-Fäulnisbakterien oder Infektionskeime. *Arch Kriminol* 2010;225(3-4):99-108
- Krebes J, Al-Ghusein H, Feasey N, Breathnach A, Lindsay JA. Are nasal carriers of Staphylococcus aureus more likely to become colonised or infected with methicillin-resistant S. aureus (MRSA) on admission to hospital. *J Clin Microbiol* 2011;49(1):430-432
- Kuehn C, Graf K, Mashaqi B, Pichlmaier M, Heuer W, Hilfiker A, Stiesch M, Chaberny IF, Haverich A. Prevention of Early Vascular Graft Infection Using Regional Antibiotic Release. *J Surg Res* 2010;164(1):e185-e191
- Latifi-Navid S, Ghorashi SA, Siavoshi F, Linz B, Massarrat S, Kheday T, Salmanian AH, Shayesteh AA, Masoodi M, Ghanadi K, Ganji A, Suerbaum S, Achtman M, Malekzadeh R, Falush D. Ethnic and geographic differentiation of Helicobacter pylori within Iran. *PLoS One* 2010;5(3):e9645
- Lofgren JL, Whary MT, Ge Z, Muthupalani S, Taylor NS, Mobley M, Potter A, Varro A, Eibach D, Suerbaum S, Wang TC, Fox JG. Lack of commensal flora in H. pylori-infected INS-GAS mice reduces gastritis and delays intraepithelial neoplasia. *Gastroenterology* 2011;140(1):210-220
- Mattner F, Biertz F, Ziesing S, Gastmeier P, Chaberny IF. Long-term persistence of MRSA in re-admitted patients. *Infection* 2010;38(5):363-371
- Meierjohann S, Hufnagel A, Wende E, Kleinschmidt MA, Wolf K, Friedl P, Gaubatz S, Scharf M. MMP13 mediates cell cycle progression in melanocytes and melanoma cells: in vitro studies of migration and proliferation. *Mol Cancer* 2010;9:201
- Micklinghoff JC, Schmidt M, Geffers R, Tegge W, Bange FC. Analysis of expression and regulatory functions of the ribosome-binding protein TypA in Mycobacterium tuberculosis under stress conditions. *Arch Microbiol* 2010;192(6):499-504
- Mohammad-Khani S, Otremba B, Klein R, Capelle HH, Logemann F, Bange FC, Schmidt RE, Stoll M. A Fatal Case of AIDS-defining Meningoencephalitis by C. neoformans, Sensitive to Antifungal Therapy. *Eur J Med Res* 2010;15(11):504-506
- Morelli G, Didelot X, Kusecek B, Schwarz S, Bahlawane C, Falush D, Suerbaum S, Achtman M. Microevolution of Helicobacter pylori during Prolonged Infection of Single Hosts and within Families. *PLoS Genet* 2010;6(7):e1001036

Negm AA, Schott A, Vonberg RP, Weismueller TJ, Schneider AS, Kubicka S, Strassburg CP, Manns MP, Suerbaum S, Wedemeyer J, Lankisch TO. Routine bile collection for microbiological analysis during cholangiography and its impact on the management of cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2010;72(2):284-291

Novik V, Hofreuter D, Galan JE. Identification of *Campylobacter jejuni* genes involved in its interaction with epithelial cells. *Infect Immun* 2010;78(8):3540-3553

Olbermann P, Josenhans C, Moodley Y, Uhr M, Stamer C, Vauterin M, Suerbaum S, Achtman M, Linz B. A Global Overview of the Genetic and Functional Diversity in the *Helicobacter pylori* cag Pathogenicity Island. *PLoS Genet* 2010;6(8):e1001069

Oliva MA, Halbedel S, Freund SM, Dutow P, Leonard TA, Veprintsev DB, Hamoen LW, Lowe J. Features critical for membrane binding revealed by DivIVA crystal structure. *EMBO J* 2010;29(12):1988-2001

O'Toole PW, Snelling WJ, Canchaya C, Forde BM, Hardie KR, Josenhans C, Graham R Lj, McMullan G, Parkhill J, Belda E, Bentley SD. Comparative genomics and proteomics of *Helicobacter mustelae*, an ulcerogenic and carcinogenic gastric pathogen. *BMC Genomics* 2010;11:164

Ott E, Bange FC, Reichardt C, Graf K, Eckstein M, Schwab F, Chaberny IF. Costs of nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 2010;76(4):300-303

Thalmann J, Janik K, May M, Sommer K, Ebeling J, Hofmann F, Genth H, Klos A. Actin re-organization induced by *Chlamydia trachomatis* serovar D-evidence for a critical role of the effector protein CT166 targeting Rac. *PLoS One* 2010;5(3):e9887

Tucsek Z, Radnai B, Racz B, Debreceni B, Priber JK, Dolowschiak T, Palkovics T, Gallyas F Jr, Sumegi B, Veres B. Suppressing LPS-induced early signal transduction in macrophages by a polyphenol degradation product: a critical role of MKP-1. *J Leukoc Biol* 2011;89(1):105-111

Vonberg RP, Gastmeier P, Kenneweg B, Holdack-Janssen H, Sohr D, Chaberny IF. The microbiological quality of air improves when using air conditioning systems in cars. *BMC Infect Dis* 2010;10(1):146

Wald M, Heckenbach K, Noll I, Ziesing S, Pfister W, Beer J, Schubert S, Eckmanns T. Increasing occurrence of multidrug-resistance in *Acinetobacter baumannii* isolates from four German University Hospitals, 2002-2006. *Infection* 2010;38(1):47-51

Übersichtsarbeiten

Ben Mkaddem S, Chassin C, Vandewalle A. Contribution of renal tubule epithelial cells in the innate immune response during renal bacterial infections and ischemia-reperfusion injury. *Chang Gung Med J* 2010;33(3):225-240

Graf K, Chaberny IF, Vonberg RP. Sinnvolle Hygienemaßnahmen für Patienten mit Mukoviszidose. *Muko info* 2010;(1)25-27

Nell S, Suerbaum S, Josenhans C. The impact of the microbiota on the pathogenesis of IBD: lessons from mouse infection models. *Nat Rev Microbiol* 2010;8(8):564-577

Schweinitzer T, Josenhans C. Bacterial energy taxis: a global strategy. *Arch Microbiol* 2010;192(7):507-520

Vonberg RP, Weitzel-Kage D, Behnke M, Gastmeier P. Worldwide Outbreak Database: the largest collection of nosocomial outbreaks. *Infection* 2011;39(1):29-34

Abstracts

2010 wurden 64 Abstracts publiziert.

Promotionen

Claudia Dürr (Dr. rer. nat.): Negative regulatory mechanisms of intestinal epithelial innate immune activation.

Sarah Horst (Dr. rer. nat.): Role of *msr* and *tpx* in resistance of *Mycobacterium tuberculosis* and *Salmonella Typhimurium* to oxidative and nitrosative burst.

Katrin Janik (Dr. rer. nat.): Functional characterization of the chlamydial effector protein CT166 and Studies revealing the influence of in vitro culture conditions onto in vivo virulence of *Chlamydia pneumoniae* in a mouse infection model.

Anna Leybo (Dr. rer. nat.): Interaction of *Helicobacter* flagellins with human and murine cells: TLR5-independent signalling and role of alternative innate immune receptors.

Claudia Moccia (Dr. rer. nat.): Mechanisms of *Helicobacter pylori* to generate genetic variability during chronic infection.

Kristina Otto (Dr. med.): Anwendung molekularer Typisierungsmethoden zur Analyse von Antibiotikaresistenz und geografischer Populationsstruktur des Bakteriums *Helicobacter pylori*.

Master

Wiebke Behrens (M. Sc.): Examination of potential protein interaction partners of the proposed energy taxis-mediating chemoreceptor TlpD of *Helicobacter pylori*.

Vera Kitowski (M. Sc.): Nachweis der Aktivität der Methionin-sulfoxid-Reduktase A und B aus *S. Typhimurium* in vitro und Messung von c-di-GMP und c-di-AMP in Mykobakterien.

Wissenschaftspreise

Modul Hygiene, Mikrobiologie, Virologie: Lehrpreis Medizin für das 3. Studienjahr für das Modul Hygiene, Mikrobiologie, Virologie.

Chaberny Iris (PD Dr. med.): Hufeland-Preis für Präventivmedizin 2009 für die Arbeit „Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) im Krankenhaus: Surveillance, Management und Intervention im Sinne der Patientensicherheit“.

Graf, Karolin (Dr. med.): Projektpreis der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene e.V. (DGKH) für die Arbeit „Analyse und Reduktion tiefer sternaler Wundinfektionen in der Herzchirurgie mit Hilfe umfangreicher Infektionspräventionsmaßnahmen“.

Vonberg, Ralf-Peter (PD Dr. med.): Lehrpreis für Dozenten Medizin 3. Studienjahr.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.): Mitglied des Senatsausschusses für die Sonderforschungsbereiche der DFG; Präsident der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM); Sprecher des IRTG 1273 „Strategies of human pathogens to establish acute and chronic infections“ der MHH und des Karolinska-Instituts, Stockholm; Koordinator im BMBF-Verbund HELDIVNET im ERA-NET PathoGenomics; Editor der Archives of Microbiology; Editorial Board Mitglied des International Journal of Medical Microbiology; Gutachter für Science; Gutachter für PNAS; Gutachter für Nature Structural & Molecular Biology; Gutachter für Molecular Microbiology; Gutachter für Cellular Microbiology; Gutachter für Gastroenterology.

Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.): Gutachter für Infection and Immunity; Gutachter für FEMS Immunology and Medical Microbiology; Gutachter für Molecular Microbiology; Gutachter für Microbiology; Gutachter für International Journal of Medical Microbiology; Gutachter für Archives of Microbiology.

Chaberny, Iris F. (PD Dr. med.): Benanntes Mitglied der Ständigen Arbeitsgemeinschaft Allgemeine und Krankenhaushygiene der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM); Gewählte Vorsitzende der Fachgruppe Antibiotikaresistenzen und Infektionsprävention in der Krankenhaushygiene der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM); Benanntes Mitglied des Arbeitskreises „Krankenhaus- & Praxishygiene“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); Gutachter für Annals of Hematology; Gutachter für BioMed Central Infectious Diseases; Gutachter für BioMed Central Microbiology. Gutachter für Hygiene + Medizin.

Hofreuter, Dirk (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter für PLoS Pathogens; Gutachter für Archives of Microbiology.

Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.): Gutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft; Gutachter des European Research Council (ERC); Gutachter des Schweizer Nationalfonds; Editorial Board Mitglied von Microbes and Infection; Editorial Board Mitglied von Journal of Innate Immunity; Gutachter für PLoS ONE; Gutachter für Infection and Immunity; Gutachter für Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.; Gutachter für Journal of Immunology; Gutachter für Microbes and Infection; Gutachter für GUT.

Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft; Gutachter für das Health Research Board Ireland (HRBI); Mitglied im Vorstand des Graduiertenprogramms ZIB (Zentrum für Infektionsbiologie) der Hannover Biomedical Research School (im Exzellenzcluster HBRS-MHH); Mitglied im Vorstand des Graduiertenkollegs (DFG) IRTG 1273; Gutachter für Cellular Microbiology; Gutachter für Infection and Immunity; Gutachter für Journal of Bacteriology; Gutachter für APMIS; Gutachter für International Journal for Medical Microbiology; Gutachter für Microbiology; Gutachter für European Journal of Biochemistry; Gutachter für Helicobacter; Gutachter für Research in Microbiology.

Klos, Andreas (Prof. Dr. med.): Gutachter für Clinical and Vaccine Immunology; Gutachter für GUT; Gutachter für Journal of Immunology; Gutachter für PLoS ONE.

Sedlacek, Ludwig (Dr. med.): Gutachter für Journal of Cystic Fibrosis.

Vonberg, Ralf-Peter (PD Dr. med.): Gutachter für American Journal of Infection Control; Gutachter für Critical Care; Gutachter für Epidemiology and Infection; Gutachter für International Journal of Hygiene und Environmental Health; Gutachter für International Research Journal of Microbiology; Gutachter für Journal of AIDS and HIV Research; Gutachter für Journal of Water and Health; Gutachter für Journal of the Sao Paulo Institute of Tropical Medicine; Gutachter für Science of the Total Environment.

Institut für Molekularbiologie

■ Direktor: Prof. Dr. Achim Gossler

Tel.: 0511 / 532-4322 • E-Mail: Gossler.Achim@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/218.html

Forschungsprofil

Der Arbeitsschwerpunkt der Abteilung liegt auf der Analyse molekularer Mechanismen, die der Ausbildung des Körperplans sowie der Zelldifferenzierung und Organogenese zugrunde liegen. Innerhalb dieser Thematik werden musterbildende Prozesse, die Entwicklung einzelner Organe und ihrer differenzierten Zelltypen sowie zellbiologische Aspekte der Ziliogenese mit molekularbiologisch-molekulargenetischen Techniken untersucht. Darüber hinaus sind grundsätzliche Fragen und Mechanismen der Zellzykluskontrolle, auch im Hinblick auf ihre Bedeutung für die Tumorentstehung, zentrale Themen einer Arbeitsgruppe, die in Kooperation mit der Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie besteht. Als Modellorganismus dient die Maus. Transgene Mäuse sowie durch homologe Rekombination hergestellte Mutanten sind wesentlicher Bestandteil aller bearbeiteten Fragenkomplexe und werden in der Abteilung hergestellt.

Forschungsprojekte

Molekulare Analyse Differenzierungs-induzierter Seneszenz im Rahmen der Tumorentstehung

Bereits Virchow und Recamier beschrieben, dass Tumore Zellen enthalten, die embryonalen Zellen, also undifferenzierten Zellen morphologisch gleichen. Jedoch war lange Zeit unklar, ob Tumore aus transformierten Stammzellen entstehen können, oder ob das dedifferenzierte Erscheinungsbild einiger Zellen im Tumor nur durch eine aktive Dedifferenzierung adulter, ausdifferenzierter Zellen entsteht. Bis heute wurden mehrere Tumore identifiziert, die Stammzellen enthalten. Zu diesen Tumoren zählen u.a. Tumore des hämatopoetischen Systems, einer der ersten Tumore bei denen die Abstammung von Stammzellen nachgewiesen wurde. Des Weiteren wurden Stammzellmarker in Tumoren der Brust und Haut aber auch der Leber nachgewiesen. Solche Tumore haben ein pleomorphes Erscheinungsbild und auch oft ein aggressives Wachstum. Neben einer Dysregulation stammzellspezifischer Signaltransduktionswege ist die Ursache der Transformation adulter Stammzellen in Tumorstammzellen weitestgehend unbekannt.

In unseren Arbeiten haben wir einen Mechanismus identifiziert (Differenzierungsinduzierte Seneszenz; Abb. 1), der erklärt, wie aus einer Stammzelle eine Tumorstammzelle generiert werden kann.

Unsere Arbeiten zeigen, dass nur zwei genetische Veränderungen notwendig sind. Hierzu zählen der Verlust der E3 Ubiquitin-Ligase Cullin 3 und des Tumorsuppressorproteins p53. Im Gegensatz zu allen bisher bekannten Mechanismen, ist dieser abhängig von der Induktion der Differenzierung hepatischer Stammzellen in Hepatozyten. Die Ursache hierfür ist, dass nur während der Differenzierung eine Abhängigkeit gegenüber Cullin 3 entsteht. Diese Abhängigkeit wird v.a.

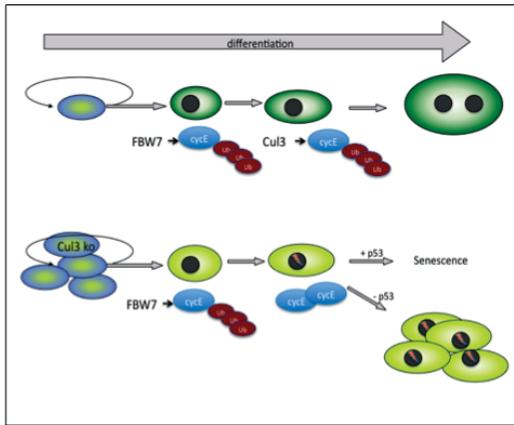


Abb.1: Mechanismus der Differenzierungs-induzierten Seneszenz: Hepatische Stammzellen tragen zur Regeneration der Leber bei, wenn die Hepatozyten so stark geschädigt sind, dass sie nicht mehr in den Zellzyklus eintreten können. In Stammzellen wird das zellzyklusbeschleunigende Protein Cyclin E durch einen SCF Komplex für den Abbau markiert, dessen Funktion abhängig von dem F-Box Protein FBW7 ist. Während der Differenzierung wird dieses nicht mehr exprimiert, so dass die Cullin 3 Ligase für den Abbau von Cyclin E essentiell ist. Nur so kann ein funktioneller Hepatozyt entstehen. Eine Cul3 ko hepatische Stammzelle dahingegen akkumuliert während der Differenzierung DNA-Schäden, da Cyclin E nicht mehr abgebaut werden kann. Dies führt zu einem p53-abhängigen Seneszenz Block (Differenzierungs-induzierte Seneszenz). Kommt es zu einem gleichzeitigen Verlust von p53 und Cullin 3, akkumulieren DNA-Schäden, die Zelle kann aber nicht mit einem Arrest reagieren und führt so zu pleomorphem aggressiven Tumorwachstum.

in einem der wichtigsten Zielproteine von Cullin 3, Cyclin E, deutlich. In der hepatischen Stamm- oder Progenitorzelle erfolgt der Abbau von Cyclin E über das F-Box Protein FBW7, das an den E3 Ligase Komplex Cullin 1 bindet. Hier erfolgt dann nach Phosphorylierung von Cyclin E die Ubiquitynylierung, wodurch der proteasomale Abbau reguliert wird.

Im Laufe der Differenzierung unreifer hepatischer Stammzellen zum Hepatozyten wird durch einen uns bisher unbekanntes Mechanismus die FBW7 Expression reprimiert. Im Gegensatz dazu zeigt der Nachweis der funktionslosen Cullin 3 Mutante, dass Cullin 3 während der Differenzierung weiterhin exprimiert wird und dadurch in einer differenzierten Wildtypzelle für den Abbau von Cyclin E notwendig ist (Abb. 2A). In den von uns untersuchten hepatischen Cul3 ko Zellen kommt es aufgrund einer Akkumulation von Cyclin E während der Differenzierung zur Anreicherung von DNA- Schäden (Abb. 2B) und zur Induktion der Seneszenz (Abb. 2C).

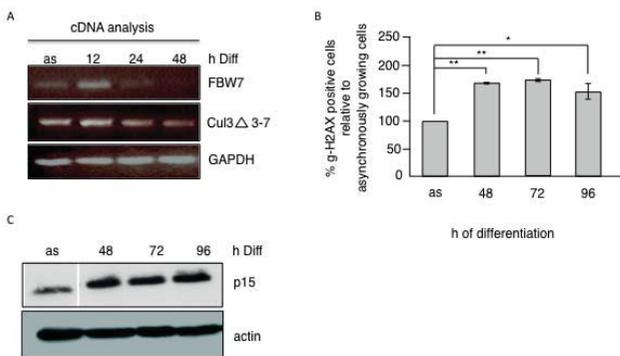


Abb.2: Charakteristiken der Differenzierungs-induzierten Seneszenz; Differenzierung hepatischer Cul3 ko Stammzellen: A) Expressionsanalysen von FBW7 und der Deletionsmutante Cul3 nach Induktion der Differenzierung. Die Differenzierung hepatischer Cullin 3 ko Stammzellen führt zu einer Repression der Expression von FBW7. Im Gegensatz zu FBW7, zeigt die Analyse der Cul3 Deletionsmutante eine Expression auch während der Differenzierung. B) Analyse von DNA-Schäden durch gH2AX Färbungen während der Differenzierung von Cul3 ko Stammzellen. Bereits 48h nach Induktion der Differenzierung akkumulieren DNA-Schäden in den Cul3 ko Zellen. C) Western Blot Analyse für den Seneszenzmarker p15. Als Ladekontrolle diente Aktin. Die Differenzierung der Zellen führt zu einer Anreicherung des p15 Proteins.

Die Induktion ist abhängig von p53, da der gleichzeitige Verlust von p53 zur Bildung von Tumorstammzellen führt. Im Nacktmausmodell reicht die Transplantation von nur 100 Cul3/p53 ko Zellen aus, um einen Tumor zu etablieren. In vivo Analysen von AlbCre/Cul3 ko und AlbCre Cul3/p53 doppel knock out Tieren bestätigen diese in vitro Untersuchungen. Des Weiteren haben wir gezeigt, dass Cullin 3 in humanen Tumoren vermindert exprimiert wird. Die Ursache hierfür so konnten wir mit Hilfe von RNA-Expressionsanalysen zeigen ist einerseits eine Repression der Cul3 Expression - in 50% der analysierten Tumoren, andererseits könnten Mutationen einen verstärkten Abbau des Cullin 3 Proteins erklären. Promotor-Methylierungsanalysen und Mutationsanalysen sollen in Zukunft klären, warum Cullin 3 Proteinspiegel in humanen hepatozellulären Karzinomen vermindert sind.

Neben diesen Untersuchungen zu den Ursachen der Cullin 3-abhängigen Tumorentstehung im Menschen, möchten wir weitere Proteine identifizieren, deren Verlust zusammen mit dem Verlust von Cullin 3 zur Tumorentstehung führt. Da die p53-abhängige Seneszenz nur während der Differenzierung von Bedeutung ist, haben wir einen Differenzierungs-abhängigen Soft Agar Assay etabliert. Dessen Prinzip darauf beruht, dass nur Cullin 3/p53 doppel knock out Zellen ein klonales Wachstum in diesem Assay zeigen. Um zu identifizieren, welche Proteine bei Verlust ebenfalls zu einem klonalen Wachstum führen, haben wir die Cullin 3 single knock out hepatischen Stammzellen mit einer retroviralen shRNA (Cancer 1000, L. Zender) transduziert und im Differenzierungs-abhängigen Soft Agar Assay ausgesät. In Zukunft werden wir die so identifizierten Proteine auf ihre Expression in humanen Tumoren hin untersuchen. Wir möchten charakterisieren, an welchem Punkt sie in die Differenzierungs-induzierte Seneszenz involviert sind. Denkbar wäre hier z.B. die Weiterleitung des DNA-Schadens oder die zelluläre Reaktion auf diesen Schaden.

Wir möchten mit den oben beschriebenen Methoden den von uns identifizierten Pathway der Differenzierungs-induzierten Seneszenz detaillierter untersuchen, v.a. auch weil er als Tumorsuppressor-Mechanismus bislang noch nicht beschrieben wurde.

■ Projektleitung: Kossatz-Böhlert, Uta (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Zender, Lars (Prof. Dr. med.), Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Lehmann-Mühlenhoff, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Pathologie; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate; Teilprojekt: "Gentherapeutische Strategien zur Verbesserung der Hepatozyten Transplantation"

■ Projektleitung: Malek, Nisar P. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG (SFB 738)

Identifizierung und funktionelle Analyse neuer Wirkstoffkandidaten

■ Projektleitung: Malek, Nisar P. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kalesse, Markus (Prof. Dr. rer. nat.), LUH, Frank, Ronald (Dr. rer. nat.), HZI; Förderung: BMBF, 1. Förderung im Rahmen des BioProfile Programms (1.2007-12.2010)

Zellproliferationskontrolle

■ Projektleitung: Malek, Nisar P. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Gaestel, Matthias (Prof. Dr. rer. nat.), Physiologische Chemie; Förderung: DFG (Arbeitsgruppe des Exzellenzclusters REBIRTH)

Identifizierung und funktionelle Analyse neuer Wirkstoffkandidaten

■ Projektleitung: Malek, Nisar P. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kalesse, Markus (Prof. Dr. rer. nat.), LUH, Frank, Ronald (Dr. rer. nat.), HZI; Förderung: BMBF, 2. Förderung im Rahmen des BioProfile Programms (1.2010-12.2012)

Liver cancer - from molecular pathogenesis to targeted therapies; Teilprojekt: Die Regulation der Zentrosomenduplikation durch SCF Ubiquitin-Ligasen als pathophysiologischer Faktor in der Hepatokarzinogese

■ Projektleitung: Malek, Nisar P. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG (SFB/Transregio 77)

Funktion der Notch-Liganden Dll1 und Dll4 im vaskulären Epithel

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH)

Molekulargenetische Analyse des Homeoboxtranskriptionsfaktors Noto: Regulation, Identifizierung und Charakterisierung von Zielgenen

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Breiholz-Dittrich, Oliver (Dr. rer. nat.), Physiologische Chemie; Förderung: DFG Normalverfahren/Exzellenzcluster REBIRTH

Analyse der biochemischen Äquivalenz der Notch-Liganden Dll1 und Dll3

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Haltiwanger, Robert (Prof.), Stony Brook University, New York; Förderung: DFG Normalverfahren

Struktur-Funktions Analysen des Notch-Liganden Dll1

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG Normalverfahren

Untersuchungen zur Äquivalenz der Notch-Liganden Dll1 und Dll4 im vaskulären Endothel

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH)

Identifizierung und Charakterisierung Zilien-relevanter Gene

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Breiholz-Dittrich, Oliver (Dr. rer. nat.), Physiologische Chemie, Zender, Lars (Prof. Dr. med.), Gastroenterologie; Förderung: DFG (REBIRTH)

Notch Zielgene

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Geffers, Robert (Dr. rer. nat.), HZI, Just, Ursula (Prof. Dr. rer. nat.) - Uni Kiel

Funktion der intrazellulären Domäne des Notch-Liganden Dll1

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.)

Bedeutung der Phosphorylierung der intrazellulären Domäne des Notch-Liganden Dll1

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Malek, Boris (Prof. Dr.), Proteome Center, Tübingen

Funktionelle Analyse des Tbx18 Gens in der Somitogenese der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.), Schuster-Gossler, Karin (Dr. med.), Molekularbiologie, Breiholz-Dittrich, Oliver (Dr. rer. nat.), Physiologische Chemie, Stanier, Philip (Dr.), Institute of Child Health, London, Mansouri, Ahmed (Prof. Dr. rer. nat.), MPI für biophysikalische Chemie, Göttingen; Förderung: DFG

Analyse der funktionellen Redundanz der T-Box-Transkriptionsfaktoren Tbx15 und Tbx18 in der Entwicklung der Gliedmaßen in der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schuster-Gossler, Karin (Dr. med.), Molekularbiologie, Superti-Furga, Andrea (Prof. Dr. med.), Universitätskinderklinik, Freiburg; Förderung: DFG

Analyse der Funktion und Regulation von Tbx18 in der Entwicklung des Uretermesenchyms in der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schuster-Gossler, Karin (Dr. med.),

Molekularbiologie, Breiholz-Dittrich, Oliver (Dr. rer. nat.), Physiologische Chemie, Scherer, Gerd (Prof. Dr. med.), Institut für Humangenetik und Anthropologie, Universität Freiburg, Vanderhaeghen, Pierre (Dr.), Université Libre de Bruxelles, Kemler, Rolf (Prof. Dr. med. vet.), Max-Planck-Institut für Immunbiologie, Freiburg; Förderung: DFG

Untersuchungen zur Funktion und Regulation des Wnt/ β -Catenin Signalwegs in der Entwicklung des Uretermesenchyms in der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Kemler, Rolf (Prof. Dr. med. vet.), Max-Planck-Institut für Immunbiologie, Freiburg; Förderung: DFG

Analyse des Tbx18 Gens in der Entwicklung des Herzens der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schuster-Gossler, Karin (Dr. med.), Molekularbiologie, Christoffels, Vincent (Dr.), Academic Medical Center, Amsterdam; Förderung: EU (FP6)

Molekulare Analyse der Entwicklung des venösen Herzpols

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schuster-Gossler, Karin (Dr. med.), Molekularbiologie, Christoffels, Vincent (Dr.), Academic Medical Center, Amsterdam; Förderung: DFG (REBIRTH), EU (FP6)

Mobilisierung und Differenzierung epikardialer Zellen in Entwicklung, Homöostase und Regeneration

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (KFO)

Funktionelle Analyse der T-Box Gene Tbx2, Tbx3 und Tbx20 in der Entwicklung der Herzkammern in der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Christoffels, Vincent (Dr.), Academic Medical Center, Amsterdam; Förderung: DFG (REBIRTH), EU (FP6)

Biochemische Charakterisierung der T-Box Transkriptionsfaktoren Tbx18 und Tbx20

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH)

Analyse der Funktion von Tbx2 und Tbx3 in der Entwicklung der Mauslunge

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Christoffels, Vincent (Dr.), Academic Medical Center, Amsterdam; Förderung: DFG (REBIRTH)

Analyse von F-Box Proteinen in der kardialen Entwicklung

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH)

Musterung und Differenzierung des periotischen Mesenchyms in der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schweizer, Michaela (Dr. med.), Maier, Hannes (Dr. rer. nat.), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Analyse von Tbx2 in der craniofacialen Entwicklung in der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Christoffels, Vincent (Dr.), Academic Medical Center, Amsterdam

Analyse von Tbx3 in der Entwicklung der Neurohypophyse in der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Christoffels, Vincent (Dr.), Academic Medical Center, Amsterdam

Originalpublikationen

Aanhaanen WT, Mommersteeg MT, Norden J, Wakker V, de Gier-de Vries C, Anderson RH, Kispert A, Moorman AF, Christoffels VM. Developmental Origin, Growth, and Three-Dimensional Architecture of the Atrioventricular Conduction Axis of the Mouse Heart. *Circ Res* 2010;107(6):728-736

Airik R, Trowe MO, Foik A, Farin HF, Petry M, Schuster-Gossler K, Schweizer M, Scherer G, Kist R, Kispert A. Hydrourerter nephrosis due to loss of Sox9-regulated smooth muscle cell differentiation of the ureteric mesenchyme. *Hum Mol Genet* 2010;19(24):4918-4929

Bülow L, Nicleleit I, Girbig AK, Brodmann T, Rentsch A, Eggert U, Sasse F, Steinmetz H, Frank R, Carlomagno T, Malek NP, Kalesse M. Synthesis and biological characterization of argyrin F. *Chem-MedChem* 2010;5(6):832-836

Froese N, Kattih B, Breitbart A, Grund A, Geffers R, Molkenin JD, Kispert A, Wollert KC, Drexler H, Heineke J. GATA6 promotes angiogenic function and survival in endothelial cells by suppression of autocrine transforming growth factor beta/activin receptor-like kinase 5 signaling. *J Biol Chem* 2011;286(7):5680-5690

Kossatz U, Breuhahn K, Wolf B, Hardtke-Wolenski M, Wilkens L, Steinemann D, Singer S, Brass F, Kubicka S, Schlegelberger B, Schirmacher P, Manns MP, Singer JD, Malek NP. The cyclin E regulator cullin 3 prevents mouse hepatic progenitor cells from becoming tumor-initiating cells. *J Clin Invest* 2010;120(11):3820-3833

Landgraf K, Bollig F, Trowe MO, Besenbeck B, Ebert C, Kruspe D, Kispert A, Hänel F, Englert C. Sipl1 and Rbck1 are novel Eya1-binding proteins with a role in craniofacial development. *Mol Cell Biol* 2010;30(24):5764-5775

Louie CM, Caridi G, Lopes VS, Brancati F, Kispert A, Lancaster MA, Schlossman AM, Otto EA, Leitges M, Gröne HJ, Lopez I, Gudiseva HV, O'Toole JF, Vallespin E, Ayyagari R, Ayuso C, Cremers FP, den Hollander AI, Koenekoop RK, Dallapiccola B, Ghiggeri GM, Hildebrandt F, Valente EM, Williams DS, Gleeson JG. AH11 is required for photoreceptor outer segment development and is a modifier for retinal degeneration in nephronophthisis. *Nat Genet* 2010;42(2):175-180

Malek NP. CUX1 mediates tumour cell survival: implications for future therapies. *Gut* 2010;59(8):1014-1015

Merveille AC, Davis EE, Becker-Heck A, Legendre M, Amirav I, Bataille G, Belmont J, Beydon N, Billen F, Clement A, Clercx C, Coste A, Crosbie R, de Blic J, Deleuze S, Duquesnoy P, Escalier D, Escudier E, Fliegauf M, Horvath J, Hill K, Jorissen M, Just J, Kispert A, Lathrop M, Loges NT, Marthin JK, Momozawa Y, Montantin G, Nielsen KG, Olbrich H, Papon JF, Rayet I, Roger G, Schmidts M, Tenreiro H, Towbin JA, Zelenika D, Zentgraf H, Georges M, Lequarre AS, Katsanis N, Omran H, Amselem S. CCDC39 is required for assembly of inner dynein arms and the dynein regulatory complex and for normal ciliary motility in humans and dogs. *Nat Genet* 2011;43(1):72-78

Mohamed IE, Kehraus S, Krick A, König GM, Kelter G, Maier A, Fiebig HH, Kalesse M, Malek NP, Gross H. Mode of Action of Ep-

oxyphomalins A and B and Characterization of Related Metabolites from the Marine-Derived Fungus *Paraconiothyrium* sp. *J Nat Prod* 2010;73(12):2053-2056

Mommersteeg MT, Dominguez JN, Wiese C, Norden J, de Gier-de Vries C, Burch JB, Kispert A, Brown NA, Moorman AF, Christoffels VM. The sinus venosus progenitors separate and diversify from the first and second heart fields early in development. *Cardiovasc Res* 2010;87(1):92-101

Norden J, Grieskamp T, Lausch E, van Wijk B, van den Hoff MJ, Englert C, Petry M, Mommersteeg MT, Christoffels VM, Niederreither K, Kispert A. Wt1 and retinoic acid signaling in the subcoelomic mesenchyme control the development of the pleuropericardial membranes and the sinus horns. *Circ Res* 2010;106(7):1212-1220

Stauch B, Simon B, Basile T, Schneider G, Malek NP, Kalesse M, Carlomagno T. Elucidation of the structure and intermolecular interactions of a reversible cyclic-peptide inhibitor of the proteasome by NMR spectroscopy and molecular modeling. *Angew Chem Int Ed Engl* 2010;49(23):3934-3938

Trowe MO, Shah S, Petry M, Airik R, Schuster-Gossler K, Kist R, Kispert A. Loss of Sox9 in the periotic mesenchyme affects mesenchymal expansion and differentiation, and epithelial morphogenesis during cochlea development in the mouse. *Dev Biol* 2010;342(1):51-62

Xu K, Nieuwenhuis E, Cohen BL, Wang W, Canty AJ, Danska JS, Coultas L, Rossant J, Wu MY, Piscione TD, Nagy A, Gossler A, Hicks GG, Hui CC, Henkelman RM, Yu LX, Sled JG, Gridley T, Egan SE. Lunatic Fringe-mediated Notch signaling is required for lung alveogenesis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010;298(1):L45-56

Übersichtsarbeiten

Christoffels VM, Smits GJ, Kispert A, Moorman AF. Development of the pacemaker tissues of the heart. *Circ Res* 2010;106(2):240-254

Abstracts

2010 wurden 11 Abstracts publiziert.

Diplome

Homsi, Yaha (Dipl.-Biochem.): Funktionelle Charakterisierung des Fbxw5 Proteins als Regulator der Zentrosomenduplikation.

Bachelor

Hussain, Samreen (B.Sc.): Analyse des APC/reg Phänotyps im Darm der Maus.

Lobschat, Katharina (B.Sc.): Analyse der Proteininteraktion des möglichen Ziliogenesekontrollfaktors M57 mit TACC3.

Nolte, Annika (B.Sc.): Identifizierung und Charakterisierung von Markergenen im frühen Uretermesenchym der Maus.

Rataj, Dennis (B.Sc.): Identifizierung und Charakterisierung neuer Differenzierungs- und Regionalisierungsmarker für das frühe Ureterepithel in der Maus.

Rudolph, Ina Maria (B.Sc.): Charakterisierung der Interaktion zwischen dem zentrosomalen Protein CEP170 und dem humanen F-Box Protein Fbxw5.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.): Fachgutachter für das Fach "Entwicklungsbiologie" im Fachkollegium "Grundlagen der Biologie und Medizin" der Deutschen Forschungsgemeinschaft; Reviewer für die Zeitschriften BBA, Development, Exp Cell Research.

Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter: DFG, verschiedene Promotionen, Berufungen; Gutachtertätigkeit für die Zeitschriften Nature Genetics, Nature Biotechnology, Development, Developmental Biology, Circulation Research, International Journal of Developmental Biology, BBA; Editor für Development, Genes and Evolution; Editorial Board Member für Mechanisms of Development, Gene Expression Patterns.

Malek, Nisar P. (Prof. Dr. med.): Reviewer für EMBO Journal, PNAS, MCB, American Journal of Pathology, Hepatology, Journal of Hepatology, Gut, Molecular Cancer Research; Sprecher der Arbeitsgruppe Wirkstoffentwicklung, Frühe Phase 1/2 Studien der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO); Mitglied der Arbeitsgruppe Nachwuchsförderung der DGIM.

Institut für Transfusionsmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Rainer Blasczyk

Tel.: 0511 / 532-6700 • E-Mail: blasczyk.rainer@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/itm.html

Forschungsprofil

Am Institut für Transfusionsmedizin bestehen die Forschungsschwerpunkte molekulare Immunogenetik, molekulare Immuntherapie, Zelltherapie, molekulare Immunhämatologie und Zytapheresetechniken. Projekte des Schwerpunktes molekulare Immunogenetik befassen sich mit zentralen klinischen Fragestellungen der Transplantationsmedizin wie Graft versus Host Disease (GvHD) und Graft versus Leukemia Reaktion (GvLR) nach allogener Stammzelltransplantation sowie verschiedenen Arten der immunologischen Abstoßung nach Transplantation solider Organe. Spezifische Ziele dieser Projekte bestehen dabei in der Aufklärung der Relevanz von HLA-Differenzen, der Weiterentwicklung von MHC Sequenz-Datenbanken, genomischem SNP Profiling, Expressions-Profilung, Charakterisierung von Target Peptiden und Effektor-Zellen der GvHD sowie Charakterisierung von Target Peptiden und Effektor-Zellen der GvLR für zelltherapeutische Ansätze. Weitere Projekte befassen sich mit einer Verbesserung der Detektion von Antikörpern bei allogener und xenogener Organtransplantation unter Verwendung rekombinanter Designer-Proteine sowie mit der molekularbiologischen Charakterisierung von MICA und MICB und deren infektiions- und transplantationsbiologischer Relevanz. Ein weiteres Projekt beschäftigt sich mit der Aufklärung der regulatorischen Rolle von HLA- und non HLA-Antikörpern bei der Pathogenese der chronisch humoralen Abstoßung nach Nieren- und Herztransplantation.

Der Schwerpunkt molekulare Immuntherapie befasst sich mit dem für die allogene Stammzelltransplantation wesentlichen Aspekt der Verfügbarkeit Antigen-spezifischer T-Zellen gegen Virus- und Tumorantigene. Hierzu werden zum einen auf genomischer und proteomischer Ebene MHC-präsentierte Peptidkandidaten für die Generierung Peptid-selektiver T-Zellen ermittelt und zum anderen Verfahren für die Steuerung von in vitro T-Zellstimulationen und -expansionen entwickelt. Dabei spielen Untersuchungen zur Beeinflussung von Crosspräsentationen zwischen den Pathways der MHC Klasse I und II Moleküle eine zentrale Rolle. Weitere zelltherapeutischen Forschungsprojekte befassen sich mit Strategien zur Toleranzinduktion für ein verbessertes Engraftment zellulärer Therapeutika im Rahmen allogener regenerativer Therapiekonzepte sowie mit embryonaler Stammzellforschung und Reprogrammierung somatischer Zellen in nicht-humanen Primaten. Das zelltherapeutische Forschungsgebiet in nicht-humanen Primaten befasst sich mit der Charakterisierung embryonaler Stammzellen und der Reprogrammierung somatischer Zellen zu pluripotenten Zellen (iPS) im Weißbüschelaffen (Marmoset).

Der Schwerpunkt molekulare Immunhämatologie beschäftigt sich mit erythrozytär exprimierten Proteinen im Zusammenhang mit diagnostisch und therapeutisch relevanten Fragestellungen. Ziele der Projekte in diesem Schwerpunkt konzentrieren sich auf genomische Charakterisierungen und das Profiling erythrozytär exprimierter Gene sowie die Charakterisierung und Beeinflussung der erythrozytären Proteinexpression. Zytaphereseverfahren kommen bei der Bereitstellung definierter Zielzellen (Blutstammzellen, Granulozyten, Monozyten, Lymphozytensubpopulationen, Thrombozyten) zum Einsatz. Im Rahmen klinischer Studien wird untersucht, inwieweit der Zellertrag dieser Verfahren für Granulozyten, Stammzellen und Thrombozyten gesteigert werden kann bei gleichzeitiger Verminderung der Belastungen für gesunde Blutspender. Die Zytaphereseverfahren sind zudem ein wesentlicher Teil im Prozess der Herstellung Antigen-spezifischer T-Zellen für den immuntherapeutischen Forschungsschwerpunkt.

Forschungsprojekte

Generierung von HLA-defizienten Thrombozyten aus hämatopoietischen Vorläuferzellen

Die Transfusion von Thrombozyten ist eine wichtige therapeutische Maßnahme bei erworbenem Thrombozytenmangel im Rahmen hämatologischer Erkrankungen oder großer chirurgischer Eingriffe. Eine häufige Komplikation bei Thrombozytentransfusionen, die insbesondere nach wiederholten Transfusionen auftritt, ist der sogenannte Refraktärzustand, bei dem ein fehlender oder inadäquater Anstieg der Thrombozytenzahl nach Thrombozytentransfusion zu beobachten ist. Die häufigste Ursache für das Auftreten eines Refraktärzustandes ist das Vorhandensein von Alloantikörpern gegen HLA-Klasse-I-Antigene bei entsprechend immunisierten Patienten. Diese Antikörper können durch Bindung an die jeweiligen HLA-Klasse-I Antigene auf Zellmembranoberflächen zu Schädigung und Zerstörung von Thrombozyten führen.

Ziel des hier vorgestellten Projektes war die Herstellung von Thrombozyten, die keine oder möglichst wenige HLA-Klasse-I Antigene auf ihrer Zelloberfläche tragen sollten, um eine Schädigung bzw. Zerstörung dieser Zellen durch anti-HLA-Klasse-I Antikörper nach Thrombozytentransfusion zu verhindern. Hierzu wurde ein Vorgehen gewählt, bei dem CD34+ Vorläuferzellen aus dem peripheren Blut von mit Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF) vorbehandelten Spendern zur Anwendung kamen. Die mittels Leukapherese gewonnenen CD34+ Vorläuferzellen wurden durch Behandlung mit speziellen Nährmedien in Kultur gehalten (Abb. 1). Im weiteren Verlauf wurde ein auf dem Prinzip der RNA Interferenz (RNAi) basierender experimenteller Ansatz, bei dem eine Transduktion der Zellen mit einem lentiviralen Vektor erfolgte, angewandt. Hierdurch konnte durch eine stabile Expression spezifischer β -2-Mikroglobulin shRNAs eine herabgesetzte Expression von β -2-Mikroglobulin als einem essentiellen Dimerisierungspartners von HLA-Klasse-I-Protein Komplexen erreicht werden. Die anschließende Differenzierung transduzierter CD34+ Vorläuferzellen in Megakaryozyten und Thrombozyten erfolgte durch Behandlung mit spezifischen Wachstumsfaktoren wie Interleukin-3 (IL-3) und Thrombopoetin (TPO) (Abb. 1 und 2). Nach wenigen Tagen konnte festgestellt werden, dass es in den mit β -2-Mikroglobulin shRNA transduzierten Zellen zu einer signifikant herabgesetzten Expression von HLA-Klasse-I Proteinen gekommen war. Die hierbei erreichte deutliche HLA-Klasse-I Antigen Reduktion in Thrombozyten (bis zu 85%), deutete darauf hin, dass die RNAi-vermittelte HLA-Defizienz während der Thrombozytenreifung erhalten geblieben war.

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (Dr. rer. nat.)

Liquid culture system for megakaryocyte differentiation

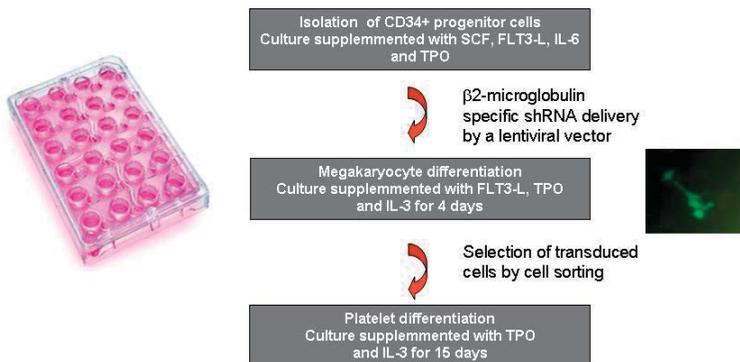


Abb. 1: Schematische Darstellung der Herstellung HLA-defizienter Thrombozyten aus hämatopoietischen Vorläuferzellen

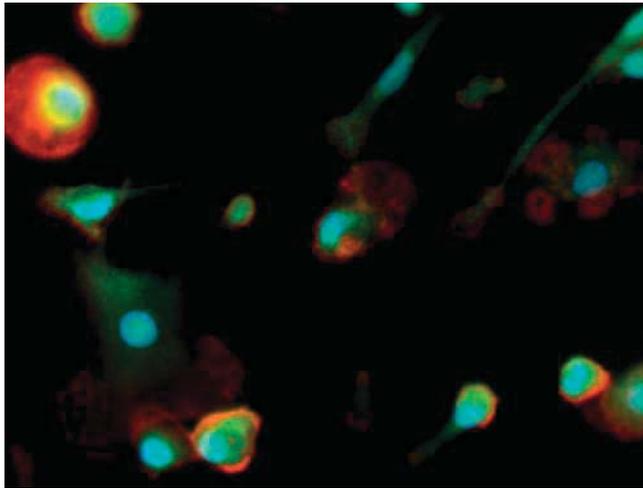


Abb. 2: Differenzierung von Megakaryozyten in flüssiger Systemkultur: CD34+ Vorläuferzellen wurden in Anwesenheit verschiedener Wachstumsfaktoren inkubiert. Die Abbildung zeigt Megakaryozyten nach Spezialfärbung der Zellkerne mit DAPI, des Aktin mit Phalloidin und Zellmembranen mit Carboxyfluorescein Succinimidylester (CFSE).

Weitere Forschungsprojekte

Modifying cross-presentation in MHC pathways

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Stiftung

Identification of antiviral T cells by high-throughput screening

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Stiftung

Identification of adenoviral-specific T cell epitopes and generation of anti-viral T cells for adoptive immunotherapy

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Rekombinante Blutgruppenproteine

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: BMWI

MHC-haplotype prediction for stem cell donor selection

■ Projektleitung: Ladas, Nektarios; Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Occurrence and clinical relevance of alloantibody formation to allomorphic NK cell receptors in transplant patients

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Decreasing the immunogenicity of progenitor cells by regulating MHC expression

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG, DAAD, FONDAYACUCHO Venezuela

Improving the engraftment of cellular therapeutics

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH, RG Tolerance)

Decreasing the immunogenicity of cell based therapeutics by regulating the expression of HLA class II and adhesion molecules

■ Projektleitung: Jaimes, Yarúa (M.Sc.), Figueiredo, Constanca (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (Rebirth), DAAD, FONDAYACUCHO Venezuela

Modulation of immunosurveillance by Semaphorin 3A

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH, RG Tolerance)

Differentiation of ESCs into pancreatic progenitor cells via embryoid body technique

■ Projektleitung: Müller, Thomas (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH, SU Embryonic Stem Cells)

Generation of induced pluripotent stem cells (iPS) of the marmoset monkey

■ Projektleitung: Müller, Thomas (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH, SU Embryonic Stem Cells)

Direct reprogramming of MSCs and skin fibroblasts into pancreatic progenitor cells

■ Projektleitung: Müller, Thomas (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH, SU Embryonic Stem Cells)

Untersuchung des MHC Klasse I des Neuweltaffen *Callithrix jacchus* als präklinisches Transplantations-modell

■ Projektleitung: Müller, Thomas (Dr. rer. nat.), Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Stiftung

Influence of HLA class I polymorphism for the susceptibility to viral inhibitors

■ Projektleitung: Bade-Döding, Christina (Dr. rer. nat.)

Defining HLA class I polymorphism by functional and structural characterization of peptide-MHC complexes

■ Projektleitung: Bade-Döding, Christina (Dr. rer. nat.)

Structure and function of CD7:SECTM1 complex: protein crystallography and screening compounds with potential usage as anti-leukemia therapeutics

■ Projektleitung: Huyton, Trevor (Dr. phil.)

Structure and function of pp32:retinoblastoma complex: protein crystallography and screening compounds with potential usage as anti-cancer therapeutics

■ Projektleitung: Huyton, Trevor (Dr. phil.)

Rolle antioxidativer endothelialer Schutzproteine bei der Pathogenese der Transplantatvaskulopathie

■ Projektleitung: Immenschuh, Stephan (PD Dr. med.)

Antiendothelzellantikörper in der Organtransplantation

■ Projektleitung: Immenschuh, Stephan (PD Dr. med.); Förderung: BMBF

Regulation des anti-inflammtorischen Enzyms Hämoxygenase-1 in myeloiden Zellen

■ Projektleitung: Immenschuh, Stephan (PD Dr. med.)

Hämapheresevigilanz: Offene, prospektive, multizentrische Langzeitstudie zur Erfassung unerwünschter Ereignisse im Rahmen von Hämapheresen mittels eines Internet-basierten Hämapheresevigilanz-Systems

■ Projektleitung: Heuft, Hans-Gert (PD Dr. med.); Förderung: Stiftung

Originalpublikationen

Bade-Döding C, Theodossis A, Gras S, Kjer-Nielsen L, Eiz-Vesper B, Seltsam A, Huyton T, Rossjohn J, McCluskey J, Blasczyk R. The impact of human leucocyte antigen (HLA) micropolymorphism on ligand specificity within the HLA-B*41 allotypic family. *Haematologica* 2011;96(1):110-118

Boztug K, Schmidt M, Schwarzer A, Banerjee PP, Diez IA, Dewey RA, Böhm M, Nowrouzi A, Ball CR, Glimm H, Naundorf S, Köhlcke K, Blasczyk R, Kondratenko I, Marodi L, Orange JS, von Kalle C, Klein C. Stem-Cell Gene Therapy for the Wiskott-Aldrich Syndrome. *N Engl J Med* 2010;363(20):1918-1927

Diekmann U, Wolkers WF, Spindler R, Glasmacher B, Müller T. Effects of cryoconservation on gamma-irradiated mouse embryonic feeder cells. *Cryo-letters* 2010;2(174):175

Elamin NE, Bade-Doeding C, Blasczyk R, Eiz-Vesper B. Polymorphism between HLA-A*0301 and A*0302 located outside the pocket F alters the POmega peptide motif. *Tissue Antigens* 2010;76(6):487-490

Figueiredo C, Goudeva L, Horn PA, Eiz-Vesper B, Blasczyk R, Seltsam A. Generation of HLA-deficient platelets from hematopoietic progenitor cells. *Transfusion* 2010;50(8):1690-1701

Guech-Ongey M, Verboom M, Pfeiffer RM, Schulz TF, Ndugwa CM, Owor AM, Bakaki PM, Bhatia K, Figueiredo C, Eiz-Vesper B, Blasczyk R, Mbulaiteye SM. HLA polymorphisms and detection of kaposi sarcoma-associated herpesvirus DNA in saliva and peripheral blood among children and their mothers in the uganda sickle cell anemia KSHV Study. *Infect Agent Cancer* 2010;5:21

Hinkelmann U, Grosser N, Erdmann K, Schröder H, Immenschuh S. Simvastatin-dependent up-regulation of heme oxygenase-1 via mRNA stabilization in human endothelial cells. *Eur J Pharm Sci* 2010;41(1):118-124

Hinrichs J, Föll D, Bade-Döding C, Huyton T, Blasczyk R, Eiz-Vesper B. The nature of peptides presented by an HLA class I low expression allele. *Haematologica* 2010;95(8):1373-1380

Jaimes Y, Figueiredo C, Blasczyk R. Silencing the expression of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 prevents allogeneic T-cell cytotoxicity. *Transfusion* 2010;50(9):1988-2000

Jaimes Y, Seltsam A, Eiz-Vesper B, Blasczyk R, Figueiredo C. Regulation of HLA class II expression prevents allogeneic T-cell responses. *Tissue Antigens* 2011;77(1):36-44

Mönster A, Hiller O, Grüger D, Blasczyk R, Kasper C. Isolation and purification of blood group antigens using immuno-affinity chromatography on short monolithic columns. *J Chromatogr A* 2011;1218(5):706-710

Müller T, Hupfeld T, Roessler J, Simoni M, Gromoll J, Behr R. Molecular cloning and functional characterization of endogenous recombinant common marmoset monkey (*Callithrix jacchus*) follicle-stimulating hormone. *J Med Primatol* 2011;40(2):111-119

Schlaha L, Jaimes Y, Blasczyk R, Figueiredo C. Granulocyte-colony-stimulatory factor: a strong inhibitor of natural killer cell function. *Transfusion* 2011;51(2):293-305

Wurm M, Schambach A, Lindemann D, Hanenberg H, Ständker L, Forssmann WG, Blasczyk R, Horn PA. The influence of semen-derived enhancer of virus infection on the efficiency of retroviral gene transfer. *J Gene Med* 2010;12(2):137-146

Wurm M, Tischer S, Immenschuh S, Bade-Doeding C, Blasczyk R, Eiz-Vesper B. The amino acid variation of HLA-A*02:182 in a highly conserved region is predicted to be functionally similar to HLA-A*02:01:01:01 allele. *Tissue Antigens* 2011;77(2):149-150

Zimmermann R, Blasczyk R, Zingsem J, Eckstein R, Heuft HG. Disparate risks and effects of pooled whole blood-derived vs. apheresis platelet production require an integral view on the blood supply. *Vox Sang* 2010;99(3):295-6; author reply 297-8

Übersichtsarbeiten

Eiz-Vesper B, Blasczyk R. Identification of therapeutically relevant mHags and strategies for mHag-based immunotherapy after allogeneic HSCT: where do we stand?. *>ISBT Science Series* 2010;5(n1):288-293

Immenschuh S. Therapeutic applications of the heme oxygenase system. *Curr Drug Targets* 2010;11(12):1483-1484

Immenschuh S, Baumgart-Vogt E, Mueller S. Heme oxygenase-1 and iron in liver inflammation: a complex alliance. *Curr Drug Targets* 2010;11(12):1541-1550

Paine A, Eiz-Vesper B, Blasczyk R, Immenschuh S. Signaling to heme oxygenase-1 and its anti-inflammatory therapeutic potential. *Biochem Pharmacol* 2010;80(12):1895-1903

Vijayan V, Mueller S, Baumgart-Vogt E, Immenschuh S. Heme oxygenase-1 as a therapeutic target in inflammatory disorders of the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2010;16(25):3112-3119

Buchbeiträge, Monografien

Goudeva L, Heuft HG. TRALI und andere Transfusionsreaktionen. In: Deutsche Akademie für Anästhesiologische Fortbildung. [Hrsg.]: Aktuelles Wissen für Anästhesisten. Ebelsbach: Aktiv Druck und Verl., 2010. S.63-78 (Refresher Course; 36)

Abstracts

2010 wurden 55 Abstracts publiziert.

Promotionen

Schade, Tina (Dr. med.): Ermittlung von gruppenspezifischen Amplifikations-Schwellenwerten zur Steigerung von Sensitivität und Spezifität beim HLA-DRB1 Fluorotyping.

Stipendien

Jaimes, Yarúa (M.Sc.): Des Deutschen Akademischen Austauschdienstes (DAAD) und der Venezuelan Foundation Gran Mariscal de Ayacucho (FUNDAYACUCHO).

Antarianto, Radiana D. (M.Sc.): DAAD Stipendat.

Wissenschaftspreise

Figueiredo, Constanca (Dr. rer. nat.): Julia Bodmer Award der European Federation for Immunogenetics (EFI), Florenz.

Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.): Next Generation Award der Deutschen Gesellschaft für Immunogenetik, Wien.

Bade-Döding, Christina (Dr. rer. nat.): International Scholar Award der American Society for Histocompatibility and Immunogenetics (ASHI), Hollywood (FL), USA.

Bade-Döding, Christina (Dr. rer. nat.): Best Abstract Award der European Federation for Immunogenetics (EFI).

Jaimes, Yaría (M.Sc.): Best Abstract Award der European Federation for Immunogenetics (EFI), Florenz.

Tischer, Sabine (M.Sc.): Travel Award der European Federation for Immunogenetics (EFI), Florenz.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.): Gutachter für das Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM, Frankreich), der American Cancer Society (USA) sowie der Kidney Research Foundation UK; Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Immunogenetik (DGI); Vorstandsmitglied der European Federation for Immunogenetics (EFI); Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI); Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Cytonet Hannover GmbH; Mitglied des Editorial Boards der Zeitschrift Tissue Antigens; Mitglied des Editorial Boards der Zeitschrift Transfusion Medicine and Hemotherapy, sowie für zahlreiche wissenschaftliche Fachzeitschriften gutachterlich tätig.

Heuft, Hans-Gert (PD Dr. med.): ist Vorsitzender der Kommission Präparative und Therapeutische Hämapherese der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) und ist gutachterlich für die DGTI und zahlreiche wissenschaftliche Fachzeitschriften tätig.

Immenschuh, Stephan (PD Dr. med.): ist als Gutachter tätig für Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC, Großbritannien), Wellcome Trust (Großbritannien), Swiss National Science Foundation (Schweiz) und Austrian Science Fund (Österreich) und für verschiedene wissenschaftliche Fachzeitschriften.

Hallensleben, Michael (Dr. med.): ist Vorsitzender der Sektion Automation und Datenverarbeitung (ADV) der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI).

Patente

Figueiredo, Constanca (Dr. rer. nat.); Gras, Christiane (M.Sc.); Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.): EP10161687.8: Diagnostic method for determination of the activity of the immune system.

Institut für Versuchstierkunde

■ Direktor: Prof. Dr. Hans-Jürgen Hedrich

Tel.: 0511 / 532-6567 • E-Mail: hedrich.hans@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/219.html

Forschungsprofil

Die Abteilung Versuchstierkunde sieht ihre Aufgabe in der Förderung tierexperimenteller Forschung einerseits und Umsetzung eines angewandten Tierschutzes andererseits. Sie fungiert somit als Mittlerin zwischen Human- und Veterinärmedizin mit spezifischen Projekten der vergleichenden Medizin. Besondere Themenschwerpunkte sind Prävention, Diagnose, Kontrolle von und, sofern vertretbar, therapeutische Interventionen bei Erkrankungen der Versuchstiere. Da insbesondere virale und parasitäre Infekte den Versuchstierhaltungen durch den intensiven Austausch gentechnisch modifizierter Tierstämme Probleme bereiten, muss die hygienische Überwachung der verschiedenen Kollektive effizient gestaltet und permanent optimiert werden. Zu den prävalenten Infektionen bei Nagern zählen weiterhin neben Oxyuren und Protozoen vor allem Infekte mit Corona-, Parvo-, Rota-, und Noroviren.

Da tierexperimentelle Untersuchungen einen breiten Raum in der Forschung an der MHH einnehmen besteht auch der Bedarf nach einer effizienten pathologischen Diagnostik der untersuchten Versuchstiere. In Kooperation mit der Abteilung Pathologie wird daher, koordiniert von der Abt. Versuchstierkunde, eine kooperative Einheit xPa (experimentelle Pathologie) geführt. Sie steht bei Bedarf den verschiedenen Arbeitsgruppen der MHH für die pathologisch-morphologische Phänotypisierung von Versuchstieren zur Verfügung und stützt sich dabei auf die spezifische Expertise der beteiligten veterinär- und humanmedizinischen Mitarbeiter beider Abteilungen.

Die große Zahl gentechnisch modifizierter Stämme, überwiegend mit identischer (schwarzer) Fellfarbe, kann leicht zu unbewussten genetischen Kontaminationen durch Fehlverpaarungen führen. Hier ist sowohl bei der Eingangsuntersuchung möglichst eine Überprüfung der Authentizität als auch nachfolgend eine permanente genetische Überwachung erforderlich. Dazu sind praktikable und ökonomisch tragbare Lösungen zu erarbeiten und bereitzustellen. Wir bieten die Untersuchung von SNPs und STRs sowie bei Bedarf weitere geeignete Kontrollverfahren zur Genotypisierung bzw. zur Authentizitätskontrolle an.

Die Erkennung, Vermeidung, oder Verminderung von Schmerzzuständen bei den Versuchstieren ist eine unverzichtbare und eine durch die Tierschutzgesetzgebung geforderte Aufgabe. Die Abt. Versuchstierkunde schenkt diesem Aspekt besondere Beachtung und berät und unterstützt hierbei durch optimale Narkoseverfahren bzw. angepasste Analgesie.

Ein weiterer Aufgabenschwerpunkt wird in der Identifizierung, Entwicklung und Beschreibung neuer Tiermodelle gesehen, die pathophysiologische Prozesse bei Menschen analog oder homolog abbilden. Diese Modelle sollen zur Aufklärung der fundamentalen Ursachen dieser Funktionsstörungen bzw. Erkrankungen beitragen. Ihre funktionelle und genetische Charakterisierung steht dabei im Mittelpunkt. Viele dieser Tiermodelle beruhen auf spontanen oder induzierten Veränderungen im Genom der jeweiligen Spezies, bzw. in der Interaktion von mutierten Allelen mit dem Restgenom und/oder Umweltfaktoren, wodurch ggf. besondere Haltungsmethoden (axenisch, gnotoxenisch) erforderlich werden und bereitgestellt werden können.

Forschungsprojekte

Kryokonservierung als Ressourcenbildung für Labornager-Stämme

Der Begriff Kryokonservierung beschreibt den Prozess des Abkühlens und Lagerns von Zellen, Geweben oder Organen bei sehr tiefen Temperaturen, um deren Lebensfähigkeit und Funktionalität zu erhalten. Das Abkühlen von Zellen weit

unter den Gefrierpunkt von Wasser (-196 °C) und das Lagern bei diesen Temperaturen soll eine hohe Überlebensrate nach dem Auftauen garantieren. Nach dem heutigen Wissenstand geht man davon aus, dass bei sehr tiefen Temperaturen alle Stoffwechselfvorgänge zum Stillstand kommen und kryokonservierte Zellen und Gewebe nahezu unbegrenzt gelagert werden können.

Eine Aufgabe von Versuchstierhaltungen ist es, Ressourcen von Tiermodellen zu sichern, um diese bei Bedarf zu Verfügung zu stellen. Dies gilt, unabhängig von der Spezies, vor Allem für solche Stämme, für die aktuell kein wissenschaftlicher Bedarf besteht. Die Kryokonservierung mit Etablierung von „Kryobanken“ ist eine Möglichkeit der Ressourcenbildung und -sicherung.

Auch aus ökonomischen Gründen ist die Kryokonservierung sinnvoll. Nach Schätzungen des Jackson Laboratory (2010) verursacht ein gentechnisch veränderter Mausstamm pro Jahr Kosten von 9.000,- \$ (ca. 6.500,- €). Im Jahr 2010 beherbergte das Zentrale Tierlaboratorium der Medizinischen Hochschule Hannover etwa 800 (mit steigender Tendenz) überwiegend genetisch modifizierte Mausstämme, deren Haltung nach dieser Einschätzung ca. 5.200.000,- € Kosten verursachten. Im Dezember 2010 existierten von insgesamt 105 Maus- und Rattenstämmen nur noch kryokonservierte Embryonen - die Zucht und Haltung lebender Tiere wurde eingestellt. Allein das bedeutet langfristig eine Kostenersparnis von etwa 700.000,- € pro Jahr.

Auch aus Sicht des Tierschutzes bietet die Kryokonservierung Vorteile, denn Zuchtüberschüsse oder Tiere, die nicht für Versuche benötigt werden, werden erst gar nicht geboren und müssen nicht euthanasiert werden. Bei 100 bis 200 Tieren, die pro Stamm und Jahr für die Züchterhaltung produziert werden sind das für die oben genannte Zahl immerhin 10.500 bis 21.000 Tiere. Die Kryokonservierung erfüllt damit die Kriterien der „3R“ (Refinement, Replacement, Reduction), die bereits 1959 von Russel & Burch postuliert und gefordert wurden. Für eine kryokonservierte Ressourcenbildung stehen mehrere Möglichkeiten zu Verfügung, die in der Tabelle zusammengefasst sind. Abhängig vom Verfahren sind vor der Konservierung weitere Maßnahmen erforderlich. Um zu einem späteren Zeitpunkt aus einer tiefgefrorenen Ressource eine neue Zuchtkolonie zu etablieren, sind wiederum, abhängig von der Konserviermethode, Maßnahmen erforderlich.

Die meisten Erfahrungen gibt es für die Kryokonservierung von präimplantatorischen Maus-Embryonen. Nach Reproduktionsleistung des betreffenden Stammes, ist die Kryokonservierung von Embryonen sehr zeitaufwändig. Ein Alternative ist die Kryokonservierung von Spermien. Allerdings waren die Ergebnisse bis vor kurzem für viele Mausstämme unbefriedigend. Das galt vor allem für den Stamm C57BL/6, der am häufigsten für die Generierung gentechnisch modifizierter Mäuse eingesetzt wird.

Die Schwierigkeiten bei der Kryokonservierung von Spermien beruht auf der hoch komplexen Struktur, die es ihnen ermöglicht durch das weibliche Genitale bis in das Ovidukt zu gelangen und dort die Fertilisierung zu ermöglichen. Auf dem Weg zur Eizelle finden physiologische Veränderungen (Kapazitierung) statt, die es dem Spermium ermöglichen in die Eizelle einzudringen. Werden durch die Einfrier- und Auftauprozesse diese Prozesse unterdrückt oder zu früh ausgelöst, kann das Spermium nicht mehr selbstständig in die Oozyte eindringen. Durch mechanische Einflüsse beim Einfrieren und Auftauen kann die Morphologie zerstört werden. Deshalb ist es wichtig Verfahren zu entwickeln, die solche Schäden minimieren. Ein Einfrieremedium aus Raffinose und Magermilchpulver kombiniert mit einem schnellen Einfrierverfahren scheint diese Probleme zu lösen. Ostermeier et al. (2008) konnten durch Zusatz von Alpha-Monothioglycerol (MTG) auch Spermien des Stammes C57BL/6 erfolgreich einfrieren.

Auch ohne den Zusatz von MTG ist es uns gelungen mit einem sog. Pellet-Einfrierverfahren die Spermien dieses Stammes einzufrieren. Wir konnten dies für C57BL/6-Stämme verschiedener Herkunft verifizieren.

Auch wenn die Kryokonservierung von Spermien auf den ersten Blick einige Vorteile gegenüber der Konservierung von Embryonen bietet, sollte man einige Aspekte nicht außer Acht lassen:

Risiko der Keimtransmission durch Spermien: Für die Gewinnung wird der Nebenhoden der Spender entnommen

und in das Einfriermedium übertragen und mechanisch zerstört, damit die Spermien heraus schwimmen können. Ist der Spender hygienisch kontaminiert, besteht die Gefahr, dass mit den Spermien auch Keime kryokonserviert werden. Zusätzlicher Zeitaufwand: wie aus der Tabelle hervorgeht, muss nach dem Auftauen der Spermien eine IVF mit anschließendem Embryotransfer durchgeführt werden. Dieser Zeitaufwand muss für die Revitalisierung eines Stammes einkalkuliert werden. Hinzu kommt, wie weiter unten beschrieben, dass mindestens eine Rückkreuzungsgeneration erforderlich ist.

Erhalt der genetischen Authentizität: Bei der Kryokonservierung von Spermien wird das haploide Genom konserviert. Bei der IVF mit Oocyten des Hintergrundstammes werden daher ausschließlich heterozygote Trägartiere produziert, vorausgesetzt, die Spermienspender waren homozygot. Waren die Spermienspender heterozygot, entstehen durch die IVF 50% heterozygote und 50% wildtypische Tiere. Um homozygote Tiere zu erhalten, schließt sich an die reproduktionsbiologischen Maßnahmen mindestens noch eine Kreuzungsgeneration an. Leider ist häufig die Identität des Hintergrundstammes nicht genau bekannt, dies kann den Phänotyp stark beeinflussen.

Erschwert wird die Situation, sobald mehr als ein Genlocus verändert ist. Durch die erforderlichen Kreuzungen kommt es zur Neukombination des Erbguts und Phänotypen können verloren gehen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass nur die Kryokonservierung von Embryonen den Erhalt eines pedigrierten Nukleus ermöglicht. Nach einer Revitalisierung können die generierten Jungtiere sofort als pedigrierte Zucht weiter geführt werden. Die Spermienkonservierung ist aber unter bestimmten Voraussetzungen eine schnelle und kostengünstige Alternative zur Kryokonservierung von Embryonen.

■ Projektleitung: Dorsch, Martina (Dr.); Förderung: Rebirth

<i>Kryokonservierung von</i>	<i>Erforderliche Methoden vor dem Einfrieren</i>	<i>Erforderliche Methoden nach dem Auftauen</i>	<i>Weitere Anforderungen</i>
<i>Ovarien</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ovarektomie 	<ul style="list-style-type: none"> • Orthotope Transplantation in ovarektomierte Empfänger • Rückkreuzung • Genetische Kontrolle 	<ul style="list-style-type: none"> • Histokompatible od. immun-defiziente Empfänger
<i>Preimplantatorische Embryonen</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Superovulation • Embryogewinnung • Embryokultur 	<ul style="list-style-type: none"> • Embryotransfer • Embryokultur • Genetische Kontrolle 	<ul style="list-style-type: none"> • Scheintragende Ammen notwendig • Vasektomierte Männchen
<i>Spermien</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Spermengewinnung 	<ul style="list-style-type: none"> • IVF • Superovulation • Oozyten-gewinnung • Embryokultur • Embryotransfer • Rückkreuzung • Genetische Kontrolle 	<ul style="list-style-type: none"> • Eizellspender • Scheintragende Ammen • Vasektomierte Männchen

Abb.1: Möglichkeiten der Ressourcenbildung durch Kryokonservierung und notwendige assoziierte Methoden (Dorsch 2004).



Abb.2: Rat_2_cellFDA: FDA-gefärbte (Fluoreszin-Di-Acetat) revitalisierte Rattenembryonen. Die grüne Fluoreszenz bestätigt die Vitalität der Zellen.



Abb.3: rat_2_cell: ungefärbte revitalisierte Rattenembryonen.

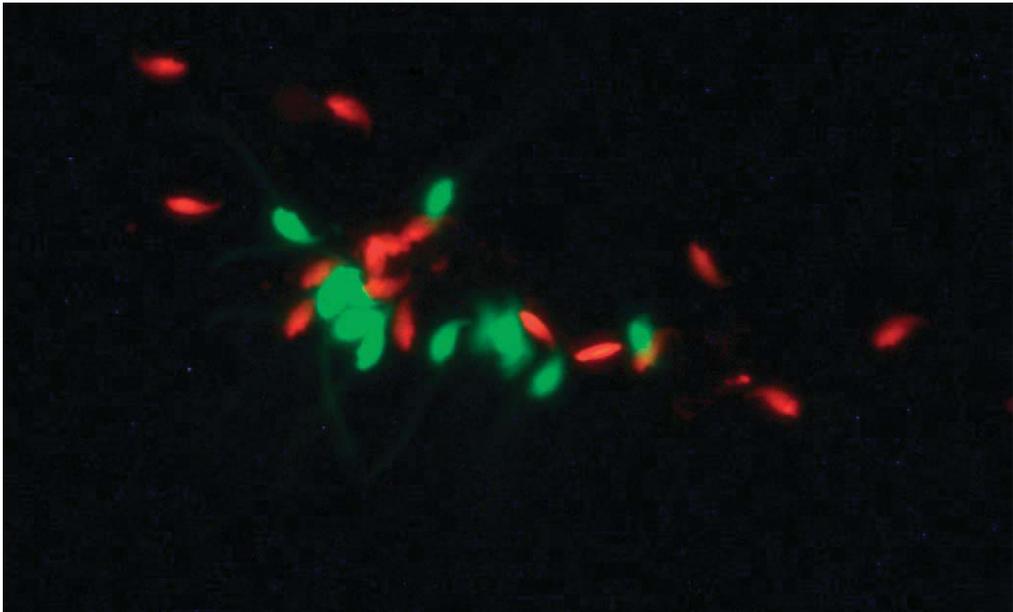


Abb.4: mouse_sperm: Lebend/Tot-Färbung von revitalisierten Mausspermien. SYBR14 fluoresziert grün und markiert lebende Zellen, Probidium Jodid fluoresziert rot und markiert tote Zellen.

Weitere Forschungsprojekte

Establishment of embryonic stem cells derived from WKY-Dnd1ter/Ztm rats

■ Projektleitung: Hedrich, H.J. (Prof.), Dorsch, M. (Dr.); Förderung: Rebirth

Charakterisierung und Kultur primordialer Keimzellen der Ratte

■ Projektleitung: Hedrich, H.J. (Prof.); Förderung: Rebirth

Generierung einer Rag1-defizienten Ratte durch neuartige Zinkfinger-Nuklease Technologie

■ Projektleitung: Hedrich, H.J. (Prof.); Kooperationspartner: Sigma; Förderung: Rebirth

Therapie des caninen Prostatakarzinoms durch Hemmung des Gens HMGA2 im Mausmodell

■ Projektleitung: Hedrich, H.J. (Prof.), Dorsch, M. (Dr.), Glage, S. (Dr.); Kooperationspartner: Nolte, I. (Prof.), Klinik für Kleintiere, Tierärztliche Hochschule Hannover, Universität Bremen; Förderung: Rebirth

SFB 621, Projekt Z1: Entwicklung, Zucht und Haltung keimfreier Mausstämme und Durchführung gnotobiotischer Experimente

■ Projektleitung: Hedrich, H.J. (Prof.), Dorsch, M. (Dr.), Bleich, A. (Prof.); Förderung: DFG

Bedeutung von Cd14 für intestinale Barriere- und Abwehrmechanismen im Darm

■ Projektleitung: Bleich, A. (Prof.); Förderung: DFG, Projektnummer: BL 9537/4-1

Etablierung eines virologischen Untersuchungspanels für Gerbils

■ Projektleitung: Bleich, A. (Prof.); Förderung: Gesellschaft für Versuchstierkunde

Einsatz der Magnetresonanztomographie zur Phänotypisierung einer experimentellen Darmentzündung im Modell der Interleukin-10 defizienten Maus

■ Projektleitung: Bleich, A. (Prof.); Förderung: Gesellschaft für Versuchstierkunde

Intraoperative EEG-Analyse zur Beurteilung der Narkosetiefe während kardiopulmonaler Bypass-Operationen im Schafmodell.

■ Projektleitung: Otto, K. (Prof.); Förderung: partiell ECLAM-ESLAV Foundation

Einsatz von Informations- und Kommunikationstechnologien zur Optimierung der biomedizinischen Forschung in Südost-Teilprojekt Tierhausverwaltungssoftware

■ Projektleitung: Bleich, A. (Prof.); Förderung: EFRE

Experimentelle Pathologie

■ Projektleitung: Hedrich, H.J. (Prof.), Glage, S. (Dr.); Förderung: SFB 621, Projekt Z1

Generierung von induzierbaren Dnd1-transgenen Ratten mittels lentiviralem Gentransfer

■ Projektleitung: Hedrich, H.J. (Prof.), Dorsch, M. (Dr.)

Hyperovulation und Synchronisation von verschiedenen Nagerspezies sowie Kryokonservierung von Gameten, Embryonen, IVF und Embryotransfer präimplantatorischer Embryonen

■ Projektleitung: Dorsch, M. (Dr.)

Untersuchung der neuroprotektiven Wirksamkeit von mikroverkapselten, Glucagon-like Peptide-1 produzierenden mesenchymalen Knochenmarkstammzellen im Schweinemodell der intrazerebralen Blutung.

■ Projektleitung: Glage, S. (Dr.), Hedrich, H.J. (Prof.); Kooperationspartner: Brinker, T. (Prof.), International Neuroscience Institute

Genetische und funktionelle Charakterisierung spontan entstandener Tiermodelle

■ Projektleitung: Wedekind, D. (Dr.), Hedrich, H.J. (Prof.); Kooperationspartner: mit anderen Abteilungen

Methodenentwicklung und Anwendungsoptimierung für die MRT-Bildgebung bei 7-Tesla sowie Datenfusion

■ Projektleitung: Meier, M. (Dr.), Hedrich, H.J. (Prof.); Kooperationspartner: Bauersachs, J. (Prof.), Kardiologie/MHH, Wollert, K. (Prof.), Kardiologie, MHH, Limbourg, A.(Dr.), Kardiologie, MHH, Leibfritz, D. (Prof.), Instrumentelle Analytik, Universität Bremen, Küstermann, E.(Dr.), Funktionelle MR-Bildgebung bei 3 Tesla, Universität Bremen, Otsuka, K. (PhD), Analytical Chemistry of Materials, Universität Kyoto, Bockhorst, K. (PhD), Research Scientist, University of Texas Health Science Center at Houston, Barcikowski, S. (Dr.-Ing.), Werkstoff- und Prozesstechnik, Laser Zentrum Hannover e.V. (LZH)

Originalpublikationen

Bleich EM, Martin M, Bleich A, Klos A. The Mongolian gerbil as a model for inflammatory bowel disease. *Int J Exp Pathol* 2010;91(3):281-287

Janus LM, Smoczek A, Jörns A, Hedrich HJ, Bleich A. Presence of Minute virus of mice in immunocompetent mice despite the onset of host immunity. *Vet Microbiol* 2010;146(1-2):51-58

Jörns A, Rath KJ, Terbish T, Arndt T, Meyer Zu Vilsendorf A, Wedekind D, Hedrich HJ, Lenzen S. Diabetes prevention by immunomodulatory FTY720 treatment in the LEW.1AR1-iddm rat despite immune cell activation. *Endocrinology* 2010;151(8):3555-3565

Jurisc G, Sundberg JP, Bleich A, Leiter EH, Broman KW, Buechler G, Alley L, Vestweber D, Detmar M. Quantitative lymphatic vessel trait analysis suggests Vcam1 as candidate modifier gene of inflammatory bowel disease. *Genes Immun* 2010;11(3):219-231

Olmer R, Haase A, Merkert S, Cui W, Palecek J, Ran C, Kirschning A, Scheper T, Glage S, Miller K, Curnow EC, Hayes ES, Martin U. Long term expansion of undifferentiated human iPS and ES cells in suspension culture using a defined medium. *Stem Cell Res* 2010;5(1):51-64

Otto KA, Höffler HK, Cebotari S, Tudorache I. Relation between isoflurane concentration, body temperature and EEG variables during hypothermic cardiopulmonary bypass in juvenile sheep. *Vet J* 2010;DOI: 10.1016/j.tvjl.2010.06.006

Pils MC, Bleich A, Prinz I, Fasnacht N, Bollati-Fogolin M, Schippers A, Rozell B, Müller W. Commensal gut flora reduces susceptibility to experimentally induced colitis via T-cell-derived interleukin-10. *Inflamm Bowel Dis* 2010;DOI: 10.1002/ibd.21587

Schmiedl A, Krainski J, Schwichtenhövel F, Schade J, Klemann C, Raber KA, Zscheppang K, Beekmann T, Acevedo C, Glaab T, Wedekind D, Pabst R, Von Hörsten S, Stephan M. Reduced airway inflammation in CD26/DPP4-deficient F344 rats is associated with altered recruitment patterns of regulatory T cells and expression of pulmonary surfactant proteins. *Clin Exp Allergy* 2010;40(12):1794-1808

Yazbeck R, Sulda ML, Howarth GS, Bleich A, Raber K, von Hörsten S, Holst JJ, Abbott CA. Dipeptidyl peptidase expression during experimental colitis in mice. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(8):1340-1351

Abstracts

2010 wurden 10 Abstracts publiziert.

Promotionen

Büchler, Gwen: Charakterisierung des Hauptsuszeptibilitätslocus *Cdcs1* für experimentelle, chronisch entzündliche Darmerkrankungen.

Stipendien

Julga, Gwen: Studienstiftung des Deutschen Volkes, 01.04.2007 bis 31.03.2010.

Michael, Svenja: Structmed, MHH, 01.08.2010 bis 31.04.2011.

Basic, Marijana: ZIB-DEWIN, 01.10.2010 bis 30.09.2013.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Hans J. Hedrich (Prof. Dr. med. vet., DipECLAM, DACLAM): ECLAM (European College of Laboratory Animal Medicine), Interim President des Colleges (Januar 2009-2011), Mitglied des Beirats, Mitglied des Examination Committees; Mitglied der Tierschutzkommission beim BMELV (seit 1996), Tierärztekammer Niedersachsen: Vorsitzender der Prüfungskommission für die Prüfung zum Fachtierarzt für Versuchstierkunde; Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-SOLAS): Mitglied des Beirats, Mitglied des Ausschusses für Versuchstierzucht und Genetik; Gesellschaft zur Förderung der biomedizinischen Wissenschaft (GFBF): Vorsitzender & Mitglied des Beirats; Mitglied, Intl. Rat Genome and Nomenclature Committee (RGNC); Ausschuss für Biologische Arbeitsstoffe (ABAS) - UA 2 „Schutzmaßnahmen“, Arbeitskreis „Versuchstierhaltung“; Fachgutachter der DFG sowie weiterer Forschungsförderungseinrichtungen; Editorial Board Laboratory Animals; Tierschutzbeauftragter der MHH.

Klaus Otto (Prof. Dr. med. vet., DACVA, DipECVAA, DipECLAM): ECVAA (European College of Veterinary Anaesthesia and Analgesia), Vice-President des Colleges (seit September 2005); ECLAM (European College of Laboratory Animal Medicine), Mitglied des Credentials Committee; Tierärztekammer Niedersachsen, Vorsitzender der Prüfungskommission für die Prüfung zum Fachtierarzt für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie.; Strahlenschutzbeauftragter (RöVO) für das ZTL, stellvertretender Tierschutzbeauftragter der MHH, Reviewer für verschiedene Fachzeitschriften.

André Bleich (Prof., PhD, DipECLAM): Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-SOLAS): Mitglied des Beirates und des Ausschuss für Hygiene, Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Strategie; ECLAM (European College of Laboratory Animal Medicine), Mitglied des Training Committees; stellvertretender Tierschutzbeauftragter der MHH; Mitglied des wissenschaftlichen Komitees des FELASA-Meetings 2010, Reviewer für verschiedene Fachzeitschriften.

Martina Dorsch (Dr. rer. nat.): Mitglied des Vorstandes der Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-SOLAS), Mitglied des Arbeitskreises „wissenschaftliche Tagungen“ und des wissenschaftlichen Komitees der 49. Wissenschaftlichen Tagung in Dresden 2011 der GV-SOLAS; Mitglied der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM); Member of the Committee of Management Laboratory Animals Limited; Board Member of the Federation of European Laboratory Animal Science Associations (FELASA); stellvertretende Tierschutzbeauftragte der MHH; Reviewer für verschiedene Fachzeitschriften.

Dirk Wedekind (PD Dr. rer. nat.): Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat der Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-SOLAS), Mitglied im Ausschuss für Versuchstierzucht und Genetik; Industrie und Handelskammer Hannover, Mitglied des Prüfungsausschusses der IHK Berufszweig Biologielaorant; stellvertretender Tierschutzbeauftragter der MHH; Mitglied im Vorstand des VBIO Landesverband Niedersachsen. Qualifikation: Habilitation 2010.

Silke Glage (Dr. med. vet, DipECLAM): Mitglied im Board der European Society for Laboratory Animal Veterinarians (ESLAV), Head of the Scientific Working Group (ESLAV), Mitglied im Scientific Committee; Mitglied der ESTP (European Society of Toxicologic Pathology); Reviewer für verschiedene Fachzeitschriften; stellvertretende Strahlenschutzbeauftragte (RöVO) für das ZTL; stellvertretende Tierschutzbeauftragte der MHH.

Martin Meier (Dr.rer.nat.): Mitglied verschiedener Fachgesellschaften; VBIO, Vorsitzender des Landesverband Niedersachsen, Reviewer für verschiedene Fachzeitschriften.

Institut für Virologie

■ Direktor: Prof. Dr. Thomas F. Schulz

Tel.: 0511 / 532-6736 • E-Mail: schulz.thomas@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/virologie.html

Forschungsprofil

Thematische Schwerpunkte des Instituts für Virologie sind die Pathogenese sowie die Mechanismen des Zelleintritts, der Latenz und der Assemblierung großer DNA-Viren wie der Herpes- und Adenoviren. Des Weiteren werden die Zell- und Molekularbiologie der Retro- und Enteroviren, des Hepatitis C Virus sowie Neuer Viren aus den Familien der Filo- und Coronaviren untersucht. Infektionen mit Herpes- und Adenoviren sind ein großes, teilweise sogar lebensbedrohliches Risiko für immunsupprimierte Patienten, einer für die MHH besonders wichtige Patientengruppe. Am Institut sind acht Arbeitsgruppen angesiedelt:

- Dr. rer. nat. Jens Bohne (Retroviren)
- Dr. med. Cornelia Henke-Gendo (Metagenomics, Klinische Virologie)
- PD Dr. med. Albert Heim (Adenoviren, Enteroviren)
- Prof. Dr. rer. nat. Martin Messerle (Cytomegalovirus)
- Prof. Dr. rer. nat. Stefan Pöhlmann (Retroviren, Neue Viren)
- Prof. Dr. med. Thomas F. Schulz (Kaposi-Sarcoma-assoziiertes Herpesvirus / Humanes Herpesvirus 8)
- Prof. Dr. rer. nat. Beate Sodeik (Zellbiologie viraler Infektionen, Herpes-simplex-Virus)
- Dr. med. Benno Wölk (Hepatitis C Virus, Hepatotrope Viren).

Substantielle, begutachtete Drittmittel in der Größenordnung von 1.6 Mio. € wurden im Jahr 2010 von der DFG, der EU, dem BMBF, dem Land Niedersachsen, der Volkswagen-Stiftung und dem DAAD eingeworben. T. F. Schulz koordiniert den im Jahr 2010 neu konstituierten DFG-Sonderforschungsbereich SFB900 „Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle“, in dem das Institut 5 Projekte leitet (M. Messerle / R. Förster, S. Pöhlmann / R. Gerardy-Schahn, B. Sodeik, T. F. Schulz, B. Wölk / H. Wedemeyer). Ferner ist das Institut an den DFG-Sonderforschungsbereichen SFB 566 (T. F. Schulz), SFB 587 (M. Messerle, S. Pöhlmann) und SFB 738 (M. Messerle) sowie an dem DFG-Schwerpunktprogramm „Dynamics of Cellular Membranes and their Exploitation by Viruses“ (B. Sodeik / B. Bauerfeind) beteiligt. T. F. Schulz koordinierte das Ende Juni 2010 ausgelaufene EU-Forschungsprogramm zu „Infection and Cancer“ (INCA). Im Institut forschten 34 naturwissenschaftliche Doktoranden aus dem DFG-IRTG 1273 (T.F. Schulz) und der „HBRS - Hannover Biomedical Research School“ in den Graduiertenprogrammen „Infektionsbiologie“ (A. Heim, M. Messerle, S. Pöhlmann, T. F. Schulz, B. Sodeik, B. Wölk) und „Molecular Medicine“ (J. Bohne, S. Pöhlmann, T. F. Schulz, B. Sodeik, B. Wölk). Das Institut verfügt über besondere Expertise in der molekularen Virologie (J. Bohne, M. Messerle, S. Pöhlmann, B. Sodeik, T. F. Schulz), der Zellbiologie von DNA- (B. Sodeik) und RNA-Viren (B. Wölk), modernsten bildgebenden Verfahren zur Darstellung intrazellulärer Virusstrukturen (B. Sodeik, B. Wölk) und der molekularen Diagnostik von Virusinfektionen (A. Heim, B. Wölk). Im Oktober 2010 trat S. Pöhlmann den Ruf auf die Stelle des Leiters der Abteilung Infektionsbiologie am Deutschen Primatenzentrum und eine W3 Professur an der Universität Göttingen an. Mehrere Arbeitsgruppen des Instituts (M. Messerle, T. F. Schulz, B. Sodeik, B. Wölk) sind an dem erfolgreichen Antrag der MHH auf Mitgliedschaft in dem 2011 zu etablierenden „DZIF - Deutsches Zentrum für Infektionsforschung“ beteiligt.

Forschungsprojekte

Per Anhalter durch die Zelle - Virusreisen mit intrazellulären Zugmaschinen, den Mikrotubulinmotoren
Die meisten Viren nutzen das Mikrotubuli-Netzwerk der Wirtszellen. Per Anhalter buchen sie die intrazellulären Zugmaschinen, die Dyneine und Kinesine, für ihre Reisen entlang der Mikrotubuli-Autobahnen zu den unterschiedlichsten intrazellulären Zielen, deren Unterstützung sie im Rahmen ihres Infektionszyklus benötigen.

Alphaherpesviren wie die humanpathogenen Herpes-simplex-Viren und Varizella-Zoster-Viren werden über die Haut und Schleimhäute übertragen, wo sie nach einer ersten lytischen Replikation in Epithelzellen und Keratinozyten in die örtlichen sensorischen Nervenzellen eintreten. Über den axonalen Transport gelangen sie in die Ganglien des peripheren Nervensystems, wo in wenigen Nervenzellen lebenslange, latente Infektionen etabliert werden. Solche latente Infektionen können durch unterschiedlichste Reize reaktiviert werden, und neusynthetisierte virale Partikel wandern innerhalb der Axone zurück zur Peripherie, wo sie erneut Hautzellen infizieren. Sowohl Primärinfektionen als auch Reaktivierungen verursachen viele Erkrankungen: als Beispiele seien hier Herpes Keratitis, Herpes Encephalitis, Herpes Genitalis, Windpocken, Gürtelrose sowie schwere disseminierte Infektionen bei Neugeborenen und nach Immunsuppression genannt.

Die extreme Polarität der Nervenzellen, deren Länge den Durchmesser anderer Zelltypen um ein Vielfaches übersteigt, erfordert von den Alphaherpesviren zielgerichtete Transportmechanismen. Die nach Fusion der viralen Hülle mit einer Wirtszellmembran eintretenden viralen Kapside fahren zu den Kernporen, um dort ihr Genom für die Replikation in das Nukleoplasma zu injizieren. Nur wenige Stunden später reisen neusynthetisierte Kapside nach ihrer Freisetzung aus dem Zellkern zum Trans-Golgi-Netzwerk (TGN), wo sie ihre endgültige Membranhülle erhalten. Infektiöse Virionen werden über den sekretorischen Weg freigesetzt, und infizieren dann benachbarte Zellen.

Auf die Pionierarbeiten von M. Messerle zur gezielten Mutagenese von Herpesviren gestützt, haben wir das gesamte DNA-Genom von HSV1(17+) mit seinen 152 bp in ein bakterielles, artifizielles Chromosom kloniert. Zur Untersuchung des intrazellulären Transportes haben wir dann infektiöse, ein- und zweifarbige HSV1-Stämme hergestellt, indem wir fluoreszierende Proteindomänen an strukturelle HSV1-Proteine fusioniert haben, ohne die virale Replikationskinetik zu verändern. Mit diesen Reporterviren analysieren wir den Bezug unterschiedlicher viraler Strukturen, wie der Virus-hülle, dem äußeren und inneren Tegument und dem Kapsid zu zellulären Stationen in Epithel- und Nervenzellen sowie Zellen des Immunsystems. Das Tegument zwischen Kapsid und viraler Hülle ist das charakteristische Strukturmerkmal aller Herpesviren und enthält mehr als 25 unterschiedliche Proteine in etwa 100 bis zu 1500 Kopien pro Virion, deren Funktionen größtenteils noch unbekannt sind.

Durch Analysen gleichartiger Experimente mittels quantitativer Immunoelktromikroskopie fixierter Zellen und hoch auflösender digitaler Fluoreszenzmikroskopie lebender Zellen haben wir gezeigt, dass die unterschiedlichsten viralen Strukturen aktiv entlang der Mikrotubuli wandern: Endosomen mit aufgenommenen Virionen, eintretende zytosolische Kapside, neu-synthetisierte Kapside und neu-synthetisierte Virionen in sekretorischen Organellen. Eine Depolymerisation der Mikrotubuli reduziert sowohl den Kapsidtransport zu den Kernporen und damit eine effiziente Genomfreisetzung sowie die virale Genexpression als auch den Transport zum TGN und damit die Membranhüllung sowie die Synthese infektiöser Virionen. Eine Besonderheit der intrazellulären Autobahnen ist, dass die Mikrotubuli eine durchgängige strukturelle Polarität mit unterschiedlichen funktionellen Komplexen an den Enden haben. Ihre schnell wachsenden aber auch schnell schrumpfenden Plusenden orientieren sich in Richtung Plasmamembran, während die Minusenden am Zentrosom in der Nähe der Zellkerne verankert sind. Die viralen Reisegeschwindigkeiten von durchschnittlich 1 bis zu 4 $\mu\text{m}/\text{s}$ entsprechen den Transportraten der Mikrotubulinmotoren. Um intrazelluläre Mobilität der sehr verschiedenen Transportgüter und in alle Regionen des Zytoplasmas zu gewährleisten, verfügen insbesondere die Nervenzellen über ein großes Repertoire unterschiedlichster Mikrotubulinmotoren. Allerdings kann keine dieser zellulären Zugmaschinen alle Güter, sondern immer nur eine kleine Auswahl und selbige auch immer nur in eine Richtung transportieren: entweder zu den Plus- oder den Minusenden.

Ein unerwartetes Ergebnis unserer Analyse lebender Zellen war, dass die Kapside, und vermutlich auch andere Virusstrukturen, sehr häufig ihre Transportrichtung wechselten. Sie bewegten sich schnell auf den Zellkern zu, nur um dann abrupt die Richtung zu wechseln und zur Plasmamembran zurück zu kehren. Ähnliche Beobachtungen haben wir in biochemischen Versuchen dokumentiert, welche keine Membranen enthalten und somit eine spezifische Analyse des Kapsidtransportes ermöglichen. Wenn wir experimentell mittels RNA-Interferenz den zum Minusende laufenden Motor Dynein entfernen, akkumulierten eintretende Kapside eher in der Zellperipherie als am Zellkern, während die Hemmung des zum Plusende laufenden Kinesin-1 zur Ansammlung der Kapside am Zentrosom führte. Ohne Dynein oder Kinesin-1 und nach Hemmung dieser Motoren durch Überexpression dominant-negativer Proteindomänen wurden die Kapside nicht effizient zum Zellkern gebracht, und die HSV1-Genexpression war signifikant reduziert. Nach diesen Hinweisen auf die Nutzung von mindestens zwei unterschiedlichen Zugmaschinen haben wir bestimmt, mit welchen neuronalen Motoren die HSV1-Kapside interagieren (Abb. 1).

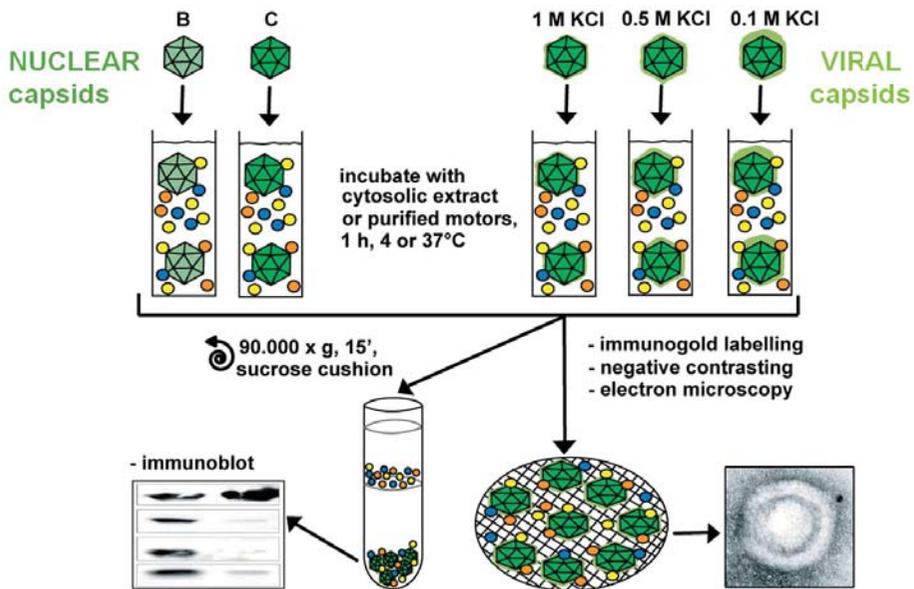


Abb. 1: Untersuchung einer spezifischen Bindung von Wirtsproteinen an virale Kapside. Untegumentierte, nackte Kapside (dunkelgrün) werden aus den Zellkernen infizierter Zellen gereinigt („nuclear capsids“), während tegumentierte Kapside durch Lyse von extrazellulären Viren bei unterschiedlicher Salzkonzentration isoliert werden („viral capsids“). Die Kapside werden mit zytosolischen Wirtsproteinen (bunte Kreise) inkubiert und von ungebundenen Proteinen mittels Sedimentation durch ein Saccharosekissen getrennt. Die gebundenen Wirtsproteine werden entweder über Immunoblot (links) oder Elektronenmikroskopie nach Immunogoldmarkierung (rechts) nachgewiesen (aus Radtke et al. 2010, PLoS Pathogens).

Dazu haben wir Kapside mit unterschiedlichen Oberflächeneigenschaften, aber ohne ihre Gesamtarchitektur zu beschädigen, präpariert. Diese Kapside wurden dann mit gereinigten Motoren oder einem zytosolischen Schweinehirnextrakt, welcher neuronale Motoren in großen Mengen enthält, versetzt, anschließend von löslichen Proteinen getrennt, und die an die Kapside assoziierten Wirtsproteine bestimmt. Diese Experimente zeigen, dass Dynein, sein Kofaktor Dynactin und Kinesin-1 unabhängig von anderen zytosolischen Wirtsproteinen direkt an Kapside binden (Abb. 2).

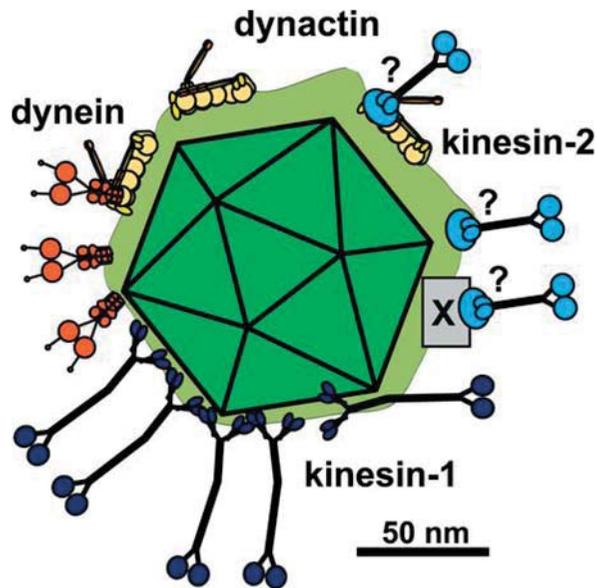


Abb. 2: Kapside der Alphaherpesviren benötigen Dynein und Kinesin-1 für ihren Transport zu den Kernporen. Dynein, sein Kofaktor Dynactin und Kinesin-1 binden mit mehreren Kopien direkt an Kapside der Herpesviren, während die Art der Bindung für Kinesin-2 noch nicht aufgeklärt werden konnte (aus Radtke et al. 2010, PLoS Pathogens).

Während die Bindung von Dynein und Dynactin durch eine hohe Salzkonzentration von 1 M Kaliumchlorid nicht beeinträchtigt ist, werden die Bindungsstellen von Kinesin-1 durch diese Behandlung denaturiert. Mittels Immunoblot sowie quantitativer Massenspektroskopie und Immunelektronenmikroskopie konnten wir 23 der 33 Kapsid- und Tegumentproteine, welche potentiell mit zytosolischen Wirtsfaktoren interagieren können, nachweisen. Mittels Immunelektronenmikroskopie konnten wir auch bestimmen, welche dieser Proteine tatsächlich an den Oberflächen der Kapside zugänglich sind. Kapside, welche innere Tegumentproteine wie pUS3, pUL36, pUL37, ICP0, pUL14, pUL16 und pUL21 exponieren, rekrutieren Dynein, Dynactin, Kinesin-1 und auch Kinesin-2. Im Gegensatz dazu können untegumentierte, nackte Kapside mit VP5, VP26, pUL6, pUL17 und pUL25 an ihrer Oberfläche oder Kapside, die durch äußere Tegumentproteine wie vhs, pUL11, ICP4, ICP34.5, VP11/12, VP13/14, VP16, VP22 oder pUS11 bedeckt sind, keine Motoren binden. Anhand unserer gereinigten Wirtspoteine als Standards konnten wir abschätzen, dass unsere Kapside etwa 0,3 bis 60 Kopien Dynein, 0,5 bis 80 Kopien Dynactin und 2,5 bis 380 Kopien Kinesin-1 pro Kapsid binden können. Die Elektronenmikroskopie zeigte außerdem Doppelmarkierungen für Dynein an 40%, für Dynactin an 25% und für Kinesin an 20% der Kapside, und dass mindestens 10% der Kapside Dynein und Kinesin-1 gleichzeitig gebunden haben. Bei diesen Angaben muss man einkalkulieren, dass mittels der Immunelektronenmikroskopie nur etwa 10% der vorhandenen primären Antikörper nachgewiesen werden können, während die Immunoblots die Gesamtausbeute darstellen. Mit diesen Arbeiten haben wir erstmalig gezeigt, dass Herpesvirkapside für die Bindung von Dynein und Kinesin-1 unterschiedliche Strukturen im inneren Tegument verwenden, dass einzelne Kapside gleichzeitig Motoren entgegengesetzter Direktionalität binden, und dass ein Kapsid mehrere Kopien dieser Motoren rekrutieren kann. Da die Motoren im Zytosol in höherer Konzentration als in unseren biochemischen Experimenten vorliegen, nehmen wir an, dass auch in Zellen die Transportrichtung der Kapside nicht durch eine alternierende Bindung von Dynein oder Kinesin-1 reguliert wird. Wir halten es stattdessen für wahrscheinlich, dass zellulären Zugmaschinen immer im ausreichenden Maße an die zytosolischen Kapside gebunden sind. Deshalb postulieren wir, dass sich diese Motoren

entweder wie beim Tauziehen in einem permanenten Kampf befinden, bei dem die Motorenklasse, die in höherer Kopienzahl oder mit stärkerer Kraft antritt, gewinnt, oder dass die Aktivitäten der Dyneine und Kinesine in einer koordinierten Weise reguliert werden, sodass Kapside entweder in Richtung Minus- oder Plusende eines Mikrotubulus gezogen werden. Durch diesen Zugriff auf alle Motorklassen ist die Mobilität der Kapside im Zytosol in keiner Weise beschränkt, bis sie auf ihr Ziel, beim Eintritt die Kernporen und bei der Assemblierung das TGN, treffen. Aus diesen Studien ergeben sich aber nun unsere neuen Fragen, warum eintretenden Kapside nicht zum TGN laufen und neusynthetisierte Kapside nicht an die Kernporen binden.

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer.nat.); Kooperationspartner: Bauerfeind, Rudolf (Dr. rer. nat.), Zellbiologie, MHH; Förderung: DFG-MHH EXC62/1 REBIRTH, DFG-SPP1175 So403/3, DFG-EraNet NanoSci+ So403/4.

Weitere Forschungsprojekte

Der Einfluss von 5' Spleißsignalen auf nukleäre Mechanismen der regulierten Genexpression bei Retroviren und zellulären Genen

■ Projektleitung: Projektleitung: Bohne, Jens (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Cordes, Volker (Dr. rer. nat.), MPI für Biophysikalische Chemie, Göttingen; Klein, C. (Prof. Dr. med.), Pädiatrische Hämatologie, Kinderklinik, MHH; Förderung: DFG Einzelförderung (Bo 2512/2-1)

Regulation of RNA export: the interplay of quality control and processing signals

■ Projektleitung: Bohne, Jens (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Cordes, Volker (Dr. rer. nat.), MPI für Biophysikalische Chemie Göttingen; Förderung: Graduiertenprogramm MHH-HBRS „Molecular Medicine“

Tropismus und Virulenz von pneumotropen und nicht-pneumotropen humanen Adenovirustypen in polarisierten Bronchialepithelzellen

■ Projektleitung: Heim, Albert (PD Dr. med.); Förderung: Graduiertenprogramm MHH-HBRS „Molecular Medicine“

Entwicklung von Gewebe- und Zellkulturmodellen für die adenovirale epidemische Keratokonjunktivitis

■ Projektleitung: Heim, Albert (PD Dr. med.); Förderung: MHH StrucMed

Charakterisierung des pulmonalen Mikrobioms in lungentransplantierten Patienten und seine Korrelation mit akuter Abstoßungsreaktion und der Entwicklung des Bronchiolitis Obliterans Syndroms (BOS)

■ Projektleitung: Henke-Gendo, Cornelia (Dr. med.), Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.), Eibach, Daniel (Dr. med.), Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene; Förderung: BMBF (IFB-Tx), Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

Charakterisierung Bakterieller Artificieller Chromosome (BAC) mittels Tiefensequenzierung

■ Projektleitung: Henke-Gendo, Cornelia (Dr.med.); Förderung: Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

Einfluss von Polymorphismen inflammatorischer Gene auf KSHV-Infektion und Reaktivierung

■ Projektleitung: Henke-Gendo, Cornelia (Dr.med.), Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: EU-IP INCA LSHC-CT-2005-01870

Mechanismen der Latenz und der Reaktivierung von Cytomegalovirus in der Lunge

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG SFB 587, TP A13

Polymorphe Glykoproteine der CMV-RL11-Familie - Bedeutung für die CMV-Erkrankung bei Organtransplantierten

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG SFB 738, TP B6; Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

Visualisierung von Herpesvirus-Infektionen und der Immunantwort sowie deren Modulation

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.), Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet., Institut für Immunologie, MHH); Förderung: DFG SFB 900, TP B1

Mechanismen der Kapsidreifung von HCMV

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG Einzelförderung (Me1102/3-1)

The Unfolded Protein Response following Cytomegalovirus Infection: Mechanisms and Consequences for Antigen Presentation

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Tirosh, Boaz (Dr.), Institute of Drug Research, The Hebrew University, Jerusalem, Israel; Förderung: Volkswagen-Stiftung

In vivo monitoring of MCMV-mutants provoking an altered immune response

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

NL63 versus SARS-Coronavirus: Rezeptor-Interferenz als Pathogenesefaktor

■ Projektleitung: Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF, 01 KI 0703

Identification of HIV capsid assembly inhibitors

■ Projektleitung: Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

Interaktion von HIV mit Thrombozyten

■ Projektleitung: Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Graduiertenprogramm MHH-HBRS „Molecular Medicine“

Tetherin and Vpu: Molecular studies and clinical relevance of a new therapeutic target in HIV-infection

■ Projektleitung: Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Graduiertenprogramm MHH-HBRS „Molecular Medicine“

Bedeutung von GPR15 für den HIV und SIV Zelltropismus und Apoptose-Induktion

■ Projektleitung: Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

Comparative analysis of HIV and Ebolavirus counteraction of tetherin, a novel antiviral host cell protein

■ Projektleitung: Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

Der Einfluss der Virus-produzierenden Zelle auf die HIV-Glykosylierung und Interaktion mit Immunzellen

■ Projektleitung: Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr. rer. nat.); Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Zelluläre Chemie, MHH; Förderung: DFG SFB 900, TP C4

Die Infektion endothelialer Zellen mit dem Kaposi Sarkoma Herpesvirus/humanen Herpesvirus 8 (KSHV/HHV8): Mechanismen der Persistenz, Replikation und abnormaler Differenzierung

■ Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG-SPP 1130 „Infektionen des Endothels“ (Schu 1668/2-3); EU-IP INCA LSHC- CT-2005-01870

Die Rolle intrazellulärer Signalwege bei der Reaktivierung des KSHV/HHV8 aus der Latenz

■ Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: EU IP INCA LSHC- CT-2005-018704

Experimentelle Infektion von B-Zellen durch das KSHV/HHV8

■ Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: EU IP INCA LSHC- CT-2005-018704; Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

Die Funktion des latenten Membranproteins (TMP/K15) des Kaposi's Sarkoma Herpesvirus

■ Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG SFB 566, TP B11

Die Funktion zellulärer BET Proteine bei der Etablierung und Erhaltung der Latenz von Gamma-Herpesviren

■ Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG SFB 900, TP C1

Identifizierung und Charakterisierung zellulärer Wirtsfaktoren als potentielle Zielstrukturen für eine anti-virale Therapie von Herpesvirus-Infektionen

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Pelkmans, Lucas (Prof. Dr.), ETH Zürich, Schweiz; Förderung: DFG-MHH REBIRTH EXC 62/1; Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie; MWK Land Niedersachsen

Genom-Freisetzung von Herpesviren - Rolle der Importfaktoren und Kernporenproteinen

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Wuite, Gijs (Prof. Dr. rer. nat.), Vrije Universiteit Amsterdam, Holland; Grünewald, Kay (Dr. rer. nat.), Oxford University, Großbritannien; A. Harel, Amnon (Dr. rer. nat.), Technion Institute of Technology, Haifa, Israel; Förderung: DFG EraNet NanoSci-E+ (So 403/4-1)

Funktionen des inneren Teguments für Assemblierung und Zelleintritt von Herpesviren

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.), Bauerfeind, Rudolf (Dr. rer. nat.), Abteilung für Zellbiologie, MHH; Förderung: DFG-SPP 1175 „Dynamics of Cellular Membranes and their Exploitation by Viruses (So 403/3-2); Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie und „Molecular Medicine“

Die Etablierung der Herpes-Simplex-Virus-Infektion in Ganglien des peripheren Nervensystems

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG SFB 900, TP C2; Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

Die Bedeutung viraler und zellulärer Faktoren für die Replikation des Hepatitis-C-Virus

■ Projektleitung: Wölk, Benno (Dr. med.); Förderung: Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

Zellbiologie der Strukturproteine des Hepatitis C Virus

■ Projektleitung: Wölk, Benno (Dr. med.); Förderung: Graduiertenprogramm MHH-HBRS „Molecular Medicine“

Early diagnostic differentiation of virus infection/reactivation versus liver graft rejection by gene expression profiling viral and liver cell transcripts in liver biopsies

■ Projektleitung: Wölk, Benno (Dr. med.); Kooperationspartner: Barg-Hock, H. (Dr. med.), Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, MHH, Heim, A. (PD Dr. med), Institut für Virologie, MHH, Lehner, F. (Dr. med.), Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, MHH, Schlue, J. (Dr. med.), Institut für Pathologie, MHH, Straßburg, C. (Prof. Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH; Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Bedeutung der Hepatitis C Virus-Quasi-Spezies für die Chronifizierung der HCV-Infektion

■ Projektleitung: Wölk, Benno (Dr. med.), Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH; Förderung: DFG SFB 900, TP A5

Searching for a novel oncogenic virus in human carcinoma samples by high-throughput sequencing

■ Projektleitung: Ganzenmüller, Tina (Dr. med.), Henke-Gendo, Cornelia (Dr. med.), Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.);

Kooperationspartner: Gutzmer, Ralf (PD. Dr. med.), Hautklinik, MHH

Der Einfluss von intrahepatische Herpesvirusreplikation (CMV, EBV, HHV6) auf das Lebertransplantat-überleben

■ Projektleitung: Heim, Albert (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Pischke, Sven (Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH

Inzidenz der disseminierten Adenovirusinfektion in erwachsenen stammzelltransplantierten Patienten

■ Projektleitung: Heim, Albert (PD Dr. med.), Ganzenmüller, Tina (Dr. med.); Kooperationspartner: Trenchel, Rudolf (Dr.med.), Universität Essen; Buchholz, Stefanie (Dr. med.), Abteilung für Hämatologie, MHH

Typabhängige Adenoviruspersistenzmuster in humanen T-Lymphozytenzelllinien

■ Projektleitung: Heim, Albert (PD Dr. med.)

Screening des Zelltropismus von 26 Adenovirustypen zur Optimierung des Gewebetropismus von Gentherapievektoren

■ Projektleitung: Heim, Albert (PD Dr. med.)

Originalpublikationen

Bertram S, Glowacka I, Blazejewski P, Soilleux E, Allen P, Danisch S, Steffen I, Choi SY, Park Y, Schneider H, Schughart K, Pohlmann S. TMPRSS2 and TMPRSS4 facilitate trypsin-independent spread of influenza virus in Caco-2 cells. *J Virol* 2010;84(19):10016-10025

Chaipan C, Steffen I, Tsegaye TS, Bertram S, Glowacka I, Kato Y, Schmokel J, Munch J, Simmons G, Gerardy-Schahn R, Pohlmann S. Incorporation of podoplanin into HIV released from HEK-293T cells, but not PBMC, is required for efficient binding to the attachment factor CLEC-2. *Retrovirology* 2010;7:47

Drori A, Misaghi S, Haimovich J, Messerle M, Tirosh B. Prolonged endoplasmic reticulum stress promotes mislocalization of immunoglobulins to the cytoplasm. *Mol Immunol* 2010;47(9):1719-1727

Engelmann I, Hesse N, Fegbeutel C, Strüber M, Wehrhane M, Gottlieb J, Welte T, Schulz TF, Simon AR, Mattner F. Incidence and impact of herpes simplex and cytomegalovirus detection in the respiratory tract after lung transplantation. *Transpl Infect Dis* 2010;DOI: 10.1111/j.1399-3062.2010.00587.x

Ganzenmueller T, Kluba J, Hilfrich B, Puppe W, Verhagen W, Heim A, Schulz T, Henke-Gendo C. Comparison of the performance of direct fluorescent antibody staining, a point-of-care rapid antigen test and virus isolation with that of RT-PCR for the detection of novel 2009 influenza A (H1N1) virus in respiratory specimens. *J Med Microbiol* 2010;59(Pt 6):713-717

Guech-Ongey M, Verboom M, Pfeiffer RM, Schulz TF, Ndugwa CM, Owor AM, Bakaki PM, Bhatia K, Figueiredo C, Eiz-Vesper B, Blasczyk R, Mbulaiteye SM. HLA polymorphisms and detection of kaposi sarcoma-associated herpesvirus DNA in saliva and peripheral blood among children and their mothers in the uganda sickle cell anemia KSHV Study. *Infect Agent Cancer* 2010;5:21

Isern E, Gustems M, Messerle M, Borst E, Ghazal P, Angulo A. The AP-1 binding motifs within the human cytomegalovirus major

immediate-early enhancer are functionally redundant and act in a cooperative manner with the NF- κ B sites during acute infection. *J Virol* 2011;85(4):1732-1746

Koenecke C, Kümpers P, Lukasz A, Dammann E, Verhagen W, Göhring G, Buchholz S, Krauter J, Eder M, Schlegelberger B, Ganser A. Shedding of the endothelial receptor tyrosine kinase Tie2 correlates with leukemic blast burden and outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for AML. *Ann Hematol* 2010;89(5):459-467

Krumbholz A, Sandhaus T, Göhlert A, Heim A, Zell R, Egerer R, Breuer M, Straube E, Wutzler P, Sauerbrei A. Epstein-Barr virus-associated pneumonia and bronchiolitis obliterans syndrome in a lung transplant recipient. *Med Microbiol Immunol* 2010;199(4):317-322

Kühl A, Münch J, Sauter D, Bertram S, Glowacka I, Steffen I, Specht A, Hofmann H, Schneider H, Behrens G, Pohlmann S. Calcium-modulating cyclophilin ligand does not restrict retrovirus release. *Nat Med* 2010;16(2):155-6; author reply 157

Lotze U, Egerer R, Glück B, Zell R, Sigusch H, Erhardt C, Heim A, Kandolf R, Bock T, Wutzler P, Figulla HR. Low level myocardial parvovirus B19 persistence is a frequent finding in patients with heart disease but unrelated to ongoing myocardial injury. *J Med Virol* 2010;82(8):1449-1457

Pietrek M, Brinkmann MM, Glowacka I, Enlund A, Havemeier A, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Lewitzky M, Saksela K, Feller SM, Schulz TF. Role of the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus K15 SH3 binding site in inflammatory signaling and B-cell activation. *J Virol* 2010;84(16):8231-8240

Pischke S, Tutarel O, Greten TF, Heim A, Wedemeyer J, Herzog P, Saddekni N, Barg-Hock H, Strassburg C, Manns MP, Rifai K, Gebel M. CMV-Enterokolitis bei einer erwachsenen lebertransplantierten Patientin als Ursache rezidivierender Invaginationen. *Z Gastroenterol* 2010;48(6):688-692

Radtke K, Kieneke D, Wolfstein A, Michael K, Steffen W, Scholz T, Karger A, Sodeik B. Plus- and minus-end directed microtubule motors bind simultaneously to herpes simplex virus capsids using different inner tegument structures. *PLoS Pathog* 2010;6(7):e1000991

Roupelieva M, Griffiths SJ, Kremmer E, Meisterernst M, Viejo-Borbolla A, Schulz T, Haas J. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus Lana-1 is a major activator of the serum response element and mitogen-activated protein kinase pathways via interactions with the Mediator complex. *J Gen Virol* 2010;91(Pt 5):1138-1149

Schielke S, Schmitt C, Spatz C, Frosch M, Schubert-Unkmeir A, Kurzai O. The transcriptional repressor FarR is not involved in meningococcal fatty acid resistance mediated by the FarAB efflux pump and dependent on lipopolysaccharide structure. *Appl Environ Microbiol* 2010;76(10):3160-3169

Slavuljica I, Busche A, Babic M, Mitrovic M, Gasparovic I, Cekinovic D, Markova Car E, Pernjak Pugel E, Cikovic A, Lisnic VJ, Britt WJ, Koszinowski U, Messerle M, Krmpotic A, Jonjic S. Recombinant mouse cytomegalovirus expressing a ligand for the NKG2D receptor is attenuated and has improved vaccine properties. *J Clin Invest* 2010;120(12):4532-4545

Tränkenschuh W, Puls F, Christgen M, Albat C, Heim A, Poczka J, Fleming P, Kreipe H, Lehmann U. Frequent and distinct aberrations of DNA methylation patterns in fibrolamellar carcinoma of the liver. *PLoS One* 2010;5(10):e13688

Turowski C, Leonhardt J, Teichmann B, Heim A, Baumann U, Kuebler JF, Petersen C. Preconceptional oral vaccination prevents experimental biliary atresia in newborn mice. *Eur J Pediatr Surg* 2010;20(3):158-163

Weidner-Glunde M, Öttinger M, Schulz TF. WHAT do viruses BET on. *Front Biosci* 2010;15:537-549

Zanetti E, Barozzi P, Brown EE, Bosco R, Vallerini D, Riva G, Quadrelli C, Potenza L, Forghieri F, Montagnani G, D'Amico R, Del Giovane C, Duraes C, Whitby D, Machado JC, Schulz TF, Torelli G, Luppi M. Common vascular endothelial growth factor variants and risk for posttransplant Kaposi sarcoma. *Transplantation* 2010;90(3):337-338

Zhou Y, Lu K, Pfefferle S, Bertram S, Glowacka I, Drosten C, Pöhlmann S, Simmons G. A single asparagine-linked glycosylation site of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike glycoprotein facilitates inhibition by mannose-binding lectin through multiple mechanisms. *J Virol* 2010;84(17):8753-8764

Übersichtsarbeiten

Bertram S, Glowacka I, Steffen I, Kühl A, Pöhlmann S. Novel insights into proteolytic cleavage of influenza virus hemagglutinin. *Rev Med Virol* 2010;20(5):298-310

Tsegaye TS, Pöhlmann S. The multiple facets of HIV attachment to dendritic cell lectins. *Cell Microbiol* 2010;12(11):1553-1561

Buchbeiträge, Monografien

Glowacka I, Bertram S, Pöhlmann S. Cellular Entry of the SARS coronavirus: Implications for transmission, pathogenicity and antiviral strategies. In: Lal SK. [Hrsg.]: *Molecular Biology of the SARS-Coronavirus*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010. S.3-22

Abstracts

2010 wurden 34 Abstracts publiziert.

Promotionen

Benkartek, Corinna (Dr. rer. nat.): Eigenschaften und Funktion der M25-Proteine des murinen Cytomegalovirus: Schlüsselfaktoren des viral induzierten cytopathischen Effekts.

Kolli, Rajesh (PhD): Recruitment of the Hepatitis C Virus Nonstructural Proteins into the Viral Replication Complex is mediated by NS4B via Specific Viral Protein Domains.

Häveemeier, Anika (Dr. rer. nat.): Mechanism of NFκB activation by the K15-P protein of Kaposi Sarcoma Herpesvirus.

Pliquet, Daniel (Dr. rer. nat.): Role of BET proteins in the function of rhadinoviral orf73 proteins.

Rehren, Fabienne (Dr. rer. nat.): Coxsackievirus B3 induces inflammatory gene expression via the interleukin-1 pathway.

Schipke, Julia (Dr. rer. nat.): Functional Characterization of C-terminal domains of the largest structural protein pUL36 of Herpes Simplex Virus.

Steverding, Tina (Dr. med.): Genotypische Analyse klinischer Isolate von Patienten mit rekurrenten Herpes Simplex Virus Infektionen.

Diplome

Hackmann, Christian (Dipl. Bio.): Untersuchungen zur posttranskriptionellen Genregulation und Virus-Wirtsinteraktion beim Kaposi Sarkom Herpesvirus (KSHV).

Oestereich, Lisa (Dipl. Biochem.): Dyneinbindung an Kapside von Herpes-Simplex-Viren: Die Rolle der leichten Dynein-Ketten.

Master

Cappucci, Michela (M.Sc. Animal Biology and Biomedical Sciences): Die Herstellung und Charakterisierung von fluoreszenzmarkierten VP11/12-Mutanten des Herpes-Simplex-Virus.

Gnirss, Kirsten (M.Sc. Biomedizin): Rolle der human airway trypsin-like-Protease in der Aktivierung respiratorischer Viren.

Karsten, Christina Beatrice (M.Sc. Biologie): The importance of the tumor suppressor protein p73 for the function of the KSHV latent protein LANA-1.

Krauß, Ramona (M.Sc. Biomedizin): Untersuchung des Kernexports ungespleißter retroviraler RNA im murinen Leukämievirus.

Shah, Sadrick Raza (M.Sc. Biomedizin): Die Rolle der M25-Proteine in der murinen Cytomegalovirus-Infektion.

Tacke, Verena (M.Sc. Biomedizin): Konstruktion und Charakterisierung von murinen Cytomegalovirus-Mutanten mit CpG-freien Reportergenen.

Wunderlich, Juliane (M.Sc. Biomedizin): The Contribution of Viral and Host Cell Factors to the Formation of Replication Complex Compartments by the Hepatitis C Virus Nonstructural Protein 4B.

Wissenschaftspreise

Pille, Franziska (B.Sc. Biochemie): Stopcodon-Suppression beim murinen Leukämievirus.

Schulze, Wiebke Manuela (B.Sc. Biochemie): Klonierung und Reinigung von Unterfragmenten der Tegumentproteine pUL36 und pUL37 von Herpes-Simplex-Virus Typ 1.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bohne, Jens (Dr. rer. nat.): Mitglied des Redaktionsstabes für die Homepage der GfV, Gutachter für die wissenschaftlichen Fachzeitschriften *Molecular Therapy*, *Gene Therapy*, *Current Opinions in Molecular Therapeutics*, *Journal of General Virology*.

Ganzenmüller, Tina (Dr. med.): Gutachter für die wissenschaftliche Fachzeitschrift *Journal of Medical Microbiology*.

Heim, Albert (PD Dr. med.): Associate Editor des *Journal of Medical Microbiology*, Leiter des Redaktionsstabes für die Homepage der Gesellschaft für Virologie (GfV). Mitglied der Diagnostikkommission der GfV und der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV), Mitglied des Arbeitskreises Klinische Virologie der GfV. Gutachter für die wissenschaftlichen Fachzeitschriften *BMC Infectious Disease*, *Journal of Virology*, *Journal of General Virology*, *Journal of Clinical Virology*, *Journal of Medical Virology*, *Journal of Virological Methods*, *Virus Research*, *Med Microbiol Immunol*. Gutachter für den Österreichischen Nationalfond.

Henke-Gendo, Cornelia (Dr. med.): Gutachter für die wissenschaftliche Fachzeitschrift *Journal of Medical Microbiology und Transplant Infectious Disease*.

Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.): Mitglied im Editorial Board von *Virus Genes*. Gutachter für die wissenschaftlichen Fachzeitschriften *Journal of Virology*, *Journal of General Virology*, *Journal of Clinical Investigations*, *Nucleic Acids Research*, *PLoS Pathogens* and *PLoS One*. Gutachter der DFG, der Agence Nationale de la Recherche (ANR) und dem Medical Research Council (MRC).

Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr. rer. nat.): Mitglied des Editorial Boards von *Journal of Virology*, *Virology*, *Frontiers in Virology* und *Viruses*, Gutachter für die wissenschaftlichen Fachzeitschriften *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *AIDS*, *Current Pharmaceutical Design*, *Future Medicinal Chemistry*, *Journal of General Virology*, *Journal of Clinical Immunology*, *Journal of Virology*, *Journal of Infectious Diseases*, *Journal of Medical Virology*, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *Nature*, *Life Sciences*, *PLoS Neglected Tropical Diseases*, *PLoS ONE*, *PLoS Pathogens*, *Retrovirology*, *Virology*, *Virology Journal*. Gutachter für DAAD, MRC South Africa, Wellcome Trust, RGC Hong Kong und Fonds National de la Recherche Luxembourg.

Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.): Vorsitz des Wissenschaftlichen Beirats des Deutschen Primatenzentrums; Vorsitz des Wissenschaftlichen Beirats des Heinrich-Pette-Instituts für Virologie; Sprecher des DFG Sonderforschungsbereichs 900 „Chronische Infektionen“; Academic Editor bei *PLoS One*; Mitglied des Editorial Board von *Journal of General Virology*; Gutachter für die wissenschaftlichen Fachzeitschriften *Journal of Virology*, *Journal of General Virology*, *Journal of Medical Virology*, *Journal of Clinical Virology*, *International Journal of Cancer*, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *Blood*, *PLoS One*, *PLoS Pathogens*, *Journal of Infectious Diseases*; Gutachter für DFG, Leukaemia Research Fund, Cancer Research UK, Leukaemia Research Fund, Bayerische Forschungsförderung, Katholische Akademische Ausländerdienst.

Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.): Mitglied des Vorstands des DFG-SFB 900; Stellvertretendes Mitglied der MHH-Forschungskommission sowie der Studien- und Prüfungskommissionen des MHH M.Sc. Studienganges Biomedizin; Mitglied in den Editorial Boards von *Cellular Microbiology* und *Traffic*; Gutachterin für die wissenschaftlichen Fachzeitschriften *FEBS Letters*, *Journal of General Virology*, *Journal of Virology*, *Nature Reviews Microbiology*, *PLoS One*, *Traffic*, *Viruses* und die DFG.

Wölk, Benno (Dr. med.): Gutachter für den 10. Internationalen Leberkongress der European Association for the Study of the Liver (EASL) sowie die wissenschaftlichen Fachzeitschriften *Virology*, *Virus Research*, *Journal of Virological Methods*.

Institut für Allgemeinmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Eva Hummers-Pradier

Tel.: 0511 / 532-2744 • E-Mail: Hummers-Pradier.Eva@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/allgemeinmedizin.html

Forschungsprofil

Das Institut für Allgemeinmedizin der MHH forscht und lehrt auf dem Gebiet der hausärztlichen Versorgung, die charakterisiert ist durch ihre Zuständigkeit als erste ärztliche Anlaufstelle für Menschen jeden Alters mit Gesundheitsproblemen aller Art. Das Institut kooperiert eng mit rund 220 hausärztlichen Lehr- und Forschungspraxen in Hannover und dem weiteren Umland. Schwerpunkte sind vor allem die hausärztliche Versorgungsforschung, aber auch klinische Forschung im hausärztlichen Umfeld. Zur Anwendung kommt ein breites Spektrum qualitativer und quantitativer Methoden. Der Arbeitsbereich Gesundheit im Alter bündelt die meisten großen Drittmittelprojekte des Instituts. Themen sind Gesundheitsprioritäten älterer Menschen, Versorgungsbedarf und Versorgungsplanung (siehe unten) sowie Akzeptanz, Bedarf und konkrete Inanspruchnahme präventiver Leistungen im Alter. Im Zentrum von zwei Projekten steht das am Institut im Rahmen eines europäischen Projektes entwickelte geriatrische STEP-Assessment, das modifiziert wurde und eine breite Testung auf Praktikabilität und Relevanz im hausärztlichen Alltag erfährt. Weitere Projekte befassen sich mit Altersschwindel und Polypharmakotherapie. Der Arbeitsbereich Versorgungsforschung auf Basis hausärztlicher Routinedaten pflegt und analysiert die Behandlungsdatenträger-(BDT-) Routinedatenbank des Instituts. Sie umfasst derzeit pseudonymisierte elektronische Patientenakten von 165 Praxen, rund 1 Million Patienten und gut 12 Millionen Behandlungen, und ist damit die wohl bundesweit größte Datenbank dieser Art. Untersucht wurden u. A. die Eignung für die Surveillance der Inzidenz von Influenza und influenzaähnlichen Erkrankungen, die Inanspruchnahme durch ältere und hochbetagte Patienten, die diagnosebezogene Prävalenz von potentieller Fehlmedikation, die medikamentöse Therapie von Harnwegsinfekten. Des Weiteren wurden Möglichkeiten einer technischen Umstrukturierung und der Ausbau in ein Beobachtungspraxennetz (BEO-Net) mit zeitnahe, strukturiertem Datenaustausch exploriert. Im Arbeitsbereich Klinische Forschung in der Allgemeinmedizin wurde die Harnwegsinfektstudie publiziert und die Nachfolgestudie erfolgreich im DFG/BMBF-Programm Clinical Trials beantragt. Im hier koordinierten DFG-Netzwerk Klinische Studien in der Allgemeinmedizin werden neben Grundlagen wie Kenngrößen für Studien in der Primärversorgung unterstützende Materialien zur Studienplanung und -durchführung in hausärztlichen Praxen und Schulung hausärztlicher Prüfpraxen vorbereitet und ein Prüfpraxennetz aufgebaut. Des weiteren läuft eine klinische Studie zur Wirksamkeit einer chirotherapeutischen Manipulation bei Karpaltunnelsyndrom.

Im Arbeitsbereich Lehrforschung wurden Lernziele und Motivation von Studierenden im Hinblick auf eine hausärztliche Tätigkeit und Auswirkungen des Modellstudiengangs Hannibal sowie Lernziele und Erfahrungen von PJ-Studierenden im Fach Allgemeinmedizin untersucht. Des Weiteren wurde ein Curriculum für Mentoring und Begleitseminare in der Verbundweiterbildung Allgemeinmedizin entwickelt. Ein Tag der Allgemeinmedizin sowie ein „Großes Lehrpraxentreffen“ boten allgemeinmedizinische und didaktische Fortbildung für die kooperierenden Praxen.

Der Arbeitsbereich Entwicklung und Implementierung evidenzbasierter Leitlinien untersucht in einem Drittmittelprojekt die Kenntnisse und Akzeptanz sowie Umsetzungsprobleme der Leitlinien der Deutschen Atemwegsliga bei Allgemeinärzten, Ärzten in Weiterbildung, und hausärztlichen Patienten mit Asthma bronchiale. Das Institut vertrat die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) bei der Fertigstellung der AWMF- S3-Leitlinie „Harnwegsinfekte“, und arbeitet an der DEGAM-Leitlinie „Geriatrisches Assessment/Geriatrische Versorgung“.

Es besteht eine enge Kooperation des Instituts mit internationalen Fachgesellschaften und Forschungsinstituten und eine Einbindung in internationale Projekte.

Forschungsprojekte

PRISCUS-Teilprojekt 5: „Das hausärztliche Assessment für ältere Menschen: Gesundheitsprioritäten der Patienten, Versorgungsbedarf aus ärztlicher Sicht und resultierende Interventionen“ als Teilvorhaben des universitätsübergreifenden Forschungsverbundes „PRISCUS“ Gesundheit im Alter

Hintergrund: Geriatriische Assessments werden in hausärztlichen Praxen nicht regelhaft und meist unsystematisch durchgeführt. Der Nutzen einer solchen standardisierten proaktiven Untersuchung des älteren und oft multimorbiden Patienten wird nicht nur in Deutschland kontrovers diskutiert. Ziel dieser Studie ist die kontrollierte Untersuchung der Effektivität eines bereits evaluierten standardisierten geriatriischen Assessments (STEP) und des anschließenden hausärztlichen Konsultationsgesprächs im Hinblick auf die Patienteneinschätzung der Gesundheit. Diese wird definiert als die Gesamtheit der Bewertungen der individuellen Gesundheitsprobleme hinsichtlich Krankheitschwere (Behinderung, Belastung) und der Wichtigkeit, die dem Problem beigemessen wird. Die Veränderung der Patientenperspektive wird in Interventions- und Kontrollgruppe über den Follow-up Zeitraum von drei Monaten untersucht und verglichen. Weiterhin werden diagnostische und therapeutische Konsequenzen nach Durchführung des Assessments dargestellt sowie diejenigen Faktoren analysiert, welche die Umsetzung von Maßnahmen begünstigen. Außerdem wurde die Prävalenz der Gesundheitsprobleme untersucht.

Eine eingebettete qualitative Studie analysiert in Videoaufzeichnungen von 24 Arzt-Patient Gesprächen nach STEP unter anderem, welche Probleme angesprochen werden und wie die Entscheidungsfindung bei der Einleitung von Maßnahmen erfolgt.

Methoden:

Es wurde eine prospektive, kontrollierte Interventionsstudie mit insgesamt 832 über 72-jährigen hausärztlichen Patienten (ITT Population) durchgeführt. Die Patienten wurden in 46 Hausarztpraxen in Hannover und Umgebung (Interventionspraxen) und in 28 Praxen im Ruhrgebiet (Kontrollgruppe) rekrutiert. Ein Großteil der Kontrollpatienten entstammt hierbei der getABI Kohorte (Förderbedingung: Einschluss einer bestehenden Kohorte). Bei sämtlichen Patienten wurde initial das STEP Assessment durch Study Nurses in den jeweiligen Hausarztpraxen durchgeführt. Das STEP Assessment basiert auf der Selbstauskunft der Patienten und enthält Fragen zu 44 Gesundheitsproblemen aus den Bereichen: körperliche Gesundheit, psychische Gesundheit, funktioneller Status, soziale Lebensbedingungen und Risikofaktoren. Patienten beider Gruppen bewerteten unmittelbar nach STEP sowie erneut nach 3 Monaten ihre individuellen Gesundheitsprobleme. Nur in der Interventionsgruppe (n=436) fand nach dem Assessment ein Konsultationsgespräch mit dem Hausarzt statt, bei dem die Ergebnisse besprochen werden sollten. Der Hausarzt dokumentierte im Anschluss, welche durch das Assessment aufgedeckte Probleme für ihn neu waren, welche Bedeutung er ihnen zumaß, und zu welchen er Interventionen plante. Nach drei Monaten wurde erfasst, welche diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen tatsächlich umgesetzt wurden, und Gründe für ein Unterlassen erfragt. Zusätzlich wurden Daten zu Konsultationszahlen, Überweisungen, Krankenhaustagen und Inanspruchnahme von Hilfsdiensten im Beobachtungszeitraum von 3 Monaten in beiden Studienarmen erhoben. Die Daten werden zurzeit mit Hilfe von SAS 9.1 durch unseren Kooperationspartner (Abteilung für medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Ruhr Universität Bochum) mit multivariaten Methoden ausgewertet. Dropouts werden durch Anwendung der last observation carried forward Methode für den Hauptoutcomeparameter bereinigt. Für die weiteren Outcomeparameter werden per protocol Analysen durchgeführt. Durch nichtteilnehmende Videografie wurden 24 Konsultationen nach STEP in der Interventionsgruppe aufgezeichnet und sind mit Hilfe der Software Videograph ausgewertet worden.

Erste Ergebnisse aus der Interventionsgruppe

Die Hausärzte praktizierten am häufigsten als Allgemeinmediziner (70%), waren zu 63% männlich und durchschnittlich 48,5 Jahre alt. Eingeschlossene Patienten waren durchschnittlich 78 Jahre alt und zumeist Frauen (62%). STEP deckte

in der Interventionsgruppe im Mittel 12,3 Gesundheitsprobleme auf. Für den Arzt neu waren hiervon durchschnittlich 2,6 und er plante Interventionen für 3,3 Probleme.

Die Prävalenzen der zehn häufigsten Gesundheitsprobleme sind in Tab.1 aufgeführt.

Der Hauptoutcomeparameter sowie die weiteren Ergebnisse werden zurzeit noch errechnet.

Rang	Gesundheitsproblem	Häufigkeit in %
1	unzureichender/fraglicher Impfstatus	84
2	Schmerzen in den letzten 4 Wochen	80
2	Bluthochdruck	80
4	Hypercholesterinämie	76
5	Probleme mit Medikamenteneinnahme	72
6	Fußprobleme	68
7	wenig körperliche Betätigung	48
8	Schlafstörungen	41
9	Trauer	39
10	auffälliger Uhrentest	37

Tab.1: Rangfolge der Prävalenz häufiger Gesundheitsprobleme in der Interventionsgruppe zu T0 (n=396 Per Protocol Population).

Schlussfolgerungen: Hinsichtlich des Hauptoutcomeparameters erwarten wir eine Verbesserung der Bewertungen von Krankheitsschwere und Wichtigkeit in der Interventionsgruppe über den Follow-up Zeitraum.

Das Wissen um die Perspektive der Patienten kann zu einer ganzheitlicheren Sicht der Gesundheitsbedürfnisse der Patienten durch den Arzt und die Gesellschaft führen und zu einer zunehmenden Einbindung der Patienten in den Entscheidungsprozess bei der Konsultation führen, eine als positiv empfundene subjektive Gesundheit ist zudem ein wünschenswertes Ziel der Versorgung älterer Menschen. Informationen über die Durchführung von Interventionen können Hinweise auf evtl. vorliegende Versorgungsdefizite geben und die Konsequenzen eines geriatrischen Assessments für die Patientengesundheit, aber auch für das Gesundheitssystem demonstrieren. Mit dieser Studie wollen wir zur Erstellung neuer Strukturen für das Management von Multimorbidität in der hausärztlichen Praxis beitragen.

■ Projektleitung: Theile, Gudrun (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Priscus-Verbund: Trampisch, H.J. (Prof. Dr.), Biometrie Ruhr Universität Bochum, Pientka, Ludger (Prof. Dr.), Geriatrie Ruhr, Universität Bochum, Thürmann, Petra (Prof. Dr.), Klinische Pharmakologie Universität Witten, Herdecke, Platen, Petra (Prof. Dr.), Sportmedizin Ruhr Universität Bochum, Berger, Klaus (Prof. Dr.), Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin Universität Münster, Greiner, Wolfgang (Prof. Dr.), Public Health, Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement Universität Bielefeld; Förderung: BMBF

Weitere Forschungsprojekte

Prächeck: Proaktive partizipative Behandlungsplanung mit chronisch kranken älteren Patienten

■ Projektleitung: Junius-Walker, Ulrike (Dr. med.); Kooperationspartner: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr.), I. Epidemiologie, Sozialmedizin, Gesundheitssystemforschung, MHH; Förderung: BMBF

Ältere gezielt erreichen - Effektivität und Kosteneffektivität von Zugangswegen am Beispiel des präventiven Hausbesuchs

■ Projektleitung: Theile, Gudrun (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Walther, Ulla (Prof. Dr. med.), Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der MHH, Walther, Martina, AOK Niedersachsen - Gesundheitsmanagement, Prävention; Förderung: BMBF

Netzwerk Klinische Studien in der Allgemeinmedizin

■ Projektleitung: Hummers-Pradier, Eva (Prof. Dr. med.), Bleidorn, Jutta (Dr. med.); Kooperationspartner: Allgemeinmedizinische Abteilungen bzw. Institute der Universitäten Göttingen, Rostock, Heidelberg, Marburg, Freiburg, TU München, Institut für Versorgungsforschung Lübeck; Förderung: DFG

Barrieren bei der Implementierung von Leitlinien zur Behandlung des Asthma bronchiale in der hausärztlichen Praxis - Sicht des Hausarztes

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr. med., MPH); Förderung: Deutsche Atemwegsliga e.V.

Barrieren bei der Implementierung von Leitlinien zur Behandlung des Asthma bronchiale in der hausärztlichen Praxis - die Patientenperspektive

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr. med., MPH); Förderung: Deutsche Atemwegsliga e.V.

Barrieren bei der Implementierung von Leitlinien zur Behandlung des Asthma bronchiale in der hausärztlichen Praxis - das Wissen der Hausärzte und Ärzte in Weiterbildung. zur nationalen Asthma-leitlinie

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr. med., MPH); Förderung: Deutsche Atemwegsliga e.V.

Ausbildungsforschung: Einstellungen von Medizinstudierenden zur Allgemeinmedizin: Vergleich von Studierenden des Modell- und Regelstudiengangs vor und nach Absolvierung des Blockpraktikums Allgemeinmedizin

■ Projektleitung: Kruschinski, Carsten (Dr. med.); Förderung: Im Rahmen des Studiengangs „Master of Medical Education“ (MME) (gefördert vom Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft)

Randomisierte, kontrollierte Pilotstudie zur manualtherapeutischen Behandlung des Karpaltunnelsyndroms

■ Projektleitung: Schmiemann, Guido (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Institut für Biometrie, Koopmann, Lars, Neurologe, Fechter, I.(Dr.), Chirotherapie; Förderung: Veronika und Karl Carstens Stiftung

Eignungsprüfung von primärärztlichen BDT-Daten für die syndromische ARE- und Influenza-Surveillance durch Vergleich mit AGI-Daten

■ Projektleitung: Hauswaldt, Johannes (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Geis, Steffen (Dr. med.), Robert-Koch-Institut, Berlin, Uphoff, Helmut (Dr. rer.nat.), Hessisches Landesprüfungs- und -Untersuchungsamt im Gesundheitswesen, Dillenburg; Förderung: Hessisches Landesprüfungs- und -Untersuchungsamt im Gesundheitswesen, Dillenburg

Lehre von Naturheilverfahren

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Hochschulintern; Förderung: Rut und Klaus Bahlsen Stiftung

Hausärztliche Intuition und Entscheidungsfindung: Gut Feelings in General Practice in Europe. Ein internationales Kooperationsprojekt der European General Practice Research Network, EGPRN

■ Projektleitung: Hauswaldt, Johannes (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Stolper, Erik (MD,GP), Department General Practice, Maastricht University, Van Royen, Paul (MD, PhD), Professor of clinical research. Department of General Practice, University of Antwerp, Belgium; Förderung: European General Practice Research Network (EGPRN)

WoManPower: Motivation und Anreize für eine Tätigkeit als praktizierender Hausarzt, unter besonderer Berücksichtigung von Gender-Aspekten. Ein internationales kooperationsprojekt des European General Practice Research Network, EGPRN

■ Projektleitung: Hummers-Pradier, Eva (Prof. Dr. med.), Lingner, Heidrun (Dr. med., MPH); Kooperationspartner:

Peremans, Lieve (Prof. Dr. med.), Antwerpen, Le Reste, Jean-Yves (Prof. Dr. med.), Brest; Förderung: European General Practice Research Network (EGPRN)

Altersschwindel in der hausärztlichen Versorgung: Behandlungsbedarf und Behandlungsrealität am Beispiel des Beratungsproblems Schwindel

■ Projektleitung: Kruschinski, Carsten (Dr. med.); Förderung: BMBF (bis 2009)

Inkongruenz der medikamentösen Behandlung: Konsequenzen und Interventionsmöglichkeiten in der hausärztlichen Versorgung

■ Projektleitung: Schmiemann, Guido (Dr. med., MPH); Förderung: BMBF (bis 2009)

Antibiotika vs Ibuprofen zur Therapie unkomplizierter Harnwegsinfekte.

■ Projektleitung: Bleidorn, Jutta (Dr. med.); Kooperationspartner: Abteilung Allgemeinmedizin der Universität Göttingen, Institut für Biometrie, Hamburg, HCTC; Förderung: BMBF (bis 2008)

Entwicklung einer alters- und risikoadaptierten Vorsorgeuntersuchung

■ Projektleitung: Schmiemann, Guido (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Hausärzterverband / Akademie für hausärztliche Fortbildung Bremen

Versorgungsforschung auf Basis hausärztlicher Routinedaten - Erhebung der Daten über die BDT-Schnittstelle der Praxisverwaltungssysteme. Evaluierung, Analyse und statistische Aufbereitung der Daten für wissenschaftliche Fragestellungen.

■ Projektleitung: Kersting, Markus (Dipl.-Kfm.), Hauswaldt, Johannes (Dr. med.), Junius-Walker, Ulrike (Dr. med.); Kooperationspartner: Abteilung Allgemeinmedizin, Universität Göttingen

Konzipierung und Aufbau eines allgemeinmedizinischen Forschungspraxennetzes (FoPraNet), Fokusgruppenanalyse

■ Projektleitung: Hauswaldt, Johannes (Dr. med., MPH), Bleidorn, Jutta (Dr. med.), Kersting, Markus (Dipl. Kfm.), Hummers-Pradier, Eva (Prof. Dr. med.)

Versorgungsforschung auf Basis hausärztlicher Routinedaten. Polypharmakotherapie und potentiell unangemessene Medikation bei älteren Patienten in der Allgemeinmedizin (BDT-Daten)

■ Projektleitung: Mand, K.-Peter (Dr. med., MPH)

Inanspruchnahme der Hausarztpraxis durch ältere und alte Patienten - Patienteneigenschaften und hausärztliche Leistungen aus sekundärer Analyse von BDT-Routinedaten, 1996 bis 2006

■ Projektleitung: Hauswaldt, Johannes (Dr. med., MPH), Junius-Walker, Ulrike (Dr. med.)

Harnwegsinfekte und ihre medikamentöse Therapie in der Hausarztpraxis - sekundäre Analyse von BDT-Routinedaten, 1996 bis 2006

■ Projektleitung: Hauswaldt, Johannes (Dr. med., MPH), Bleidorn, Jutta (Dr. med.), Schmiemann, Guido (Dr. med., MPH)

Hausärztliche Kontakt- und Leistungsdaten in der Betreuung älterer Patienten

■ Projektleitung: Junius-Walker, Ulrike (Dr. med.); Kooperationspartner: Hauswaldt, Johannes (Dr. med., MPH)

Wie sehen Hausärzte ihre Teilnahme als Prüfarzt an einer Arzneimittelstudie? Eine qualitative Untersuchung

■ Projektleitung: Bleidorn, Jutta (Dr. med.)

Entwicklung einer fachübergreifenden AWMF-S3-Leitlinie zum Thema Harnwegsinfekte

■ Projektleitung: Schmiemann, Guido (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Ständige Leitlinienkommission der DEGAM, AWMF-Arbeitsgruppe Harnwegsinfekte

Prospektive Katamnesestudie zur Effektivität pneumologischer Rehabilitation bei Asthna (PROKAR)

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: K. Schultz / Bad Reichenhall

Bedarf und Entwicklung der kommunikativen „soft skills“ in der Eigenwahrnehmung der Studierenden des Modellstudiengangs Hanibal nach Absolvierung des Moduls 202 und des Blockpraktikums Allgemeinmedizin

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: S. Sperlich (Dr.) Med. Soziologie

Entwicklung eines Curriculums für die Weiterbildung zum Facharzt für Allgemeinmedizin

■ Projektleitung: Schmiemann, Guido (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Akademie für hausärztliche Fortbildung Bremen/ Sektion Weiterbildung DEGAM, Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen, Rhön Klinikum

Originalpublikationen

Bliebold J, Gagyor I, Kochen M, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? Results of a randomized controlled pilot trial. *BMC Med* 2010;8(1):30

Burkhardt O, Ewig S, Haagen U, Giersdorf S, Hartmann O, Wegscheider K, Hummers-Pradier E, Welte T. A simple procalcitonin-guided strategy results in safe reductions of antibiotic use in patients with symptoms of acute respiratory tract infections in primary care. *Eur Respir J* 2010;36(3):601-607

Cadier S, Hummers-Pradier E, Bail P, Le Reste JY. Transmission des données cliniques et paracliniques concernant les patients souffrant de démence lors de leur institutionnalisation. *Exercer* 2010;94(21):136-141

Cadier S, Hummers-Pradier E, Barais M, Barraine P, Chiron B, Le Floch B, Nabbe P, Le Reste JY. Audit about Medical Decision: Data transmission Concerning Patients with Dementia Entering French Nursing Homes Does Not Confirm the Diagnosis. *International journal of family medicine* 2010;DOI: 10.1155/2010/857581

Hauswaldt J. Was ist Evidenzbasierte Medizin auch noch? *Z Evid Fortbild Qual Gesundh wesen (ZEFQ)* 2010;104:625-629

Hauswaldt J, Kersting M, Hummers-Pradier E. Influenza-Impfungen durch niedersächsische Hausärzte - Eine Sekundäranalyse vertragsärztlicher Versorgungsdaten aus 1995/1996, 2002/2003 und 2005/2006. *Gesundheitswesen* 2010;72(6):332-339

Hummers-Pradier E, Beyer M, Chevallier P, Eilat-Tsanani S, Lionis C, Peremans L, Petek D, Rurik I, Soler JK, Stoffers HE, Topsever P, Ungan M, van Royen P. Series: The research agenda for general practice/family medicine and primary health care in Europe. Part 2. Results: Primary care management and community orientation. *Eur J Gen Pract* 2010;16(1):42-50

Hummers-Pradier E, Beyer M, Chevallier P, Eilat-Tsanani S, Lionis C, Peremans L, Petek D, Rurik I, Soler JK, Stoffers HE, Topsever P, Ungan M, van Royen P. Series: The research agenda for general practice/family medicine and primary health care in Europe. Part 4. Results: Specific problem solving skills. *Eur J Gen Pract* 2010;16(3):174-181

Junius-Walker U, Voigt I, Wrede J, Hummers-Pradier E, Lazic D, Dierks ML. Health and treatment priorities in patients with multimorbidity: report on a workshop from the European General Practice Network meeting 'Research on multimorbidity in general practice'. *Eur J Gen Pract* 2010;16(1):51-54

Kersting M, Gierschmann A, Hauswaldt J, H-Pradier E. Routinedaten aus hausärztlichen Arztinformationssystemen - Export, Analyse und Aufbereitung für die Versorgungsforschung. *Gesundheitswesen* 2010;72(6):323-331

Korb K, Hummers-Pradier E, Stich K, Chenot J, Scherer M. Umsetzung von diagnostischen Empfehlungen bei Herzinsuffizienz. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135(4):120-124

Kruschinski C, Hummers-Pradier E, Eberhard J, Schmiemann G. "In der Funktion als Arzt": Erwartungen an das PJ Allgemeinmedizin aus Sicht von Studierenden. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2010;DOI:10.1016/j.zefq.2010.01.002

Kruschinski C, Klaassen A, Breull A, Broll A, Hummers-Pradier E. Priorities of elderly dizzy patients in general practice: Findings and psychometric properties of the "Dizziness Needs Assessment" (DiNA). *Z Gerontol Geriatr* 2010;43(5):317-323

Kruschinski C, Lange M, Lionis C, van Weel C, Hummers-Pradier E, EG-PRN. Themes and methods of research presented at European General Practice Research Network conferences. *Fam Pract* 2010;27(4):459-467

Kruschinski C, Schmiemann G. Art und Häufigkeit von Komplikationen bei der Entfernung von Cerumen: eine systematische Literaturübersicht. *ZFA* 2010;86(6):236-239

Kruschinski C, Sczepanek J, Wiese B, Breull A, Junius-Walker U, Hummers-Pradier E. A three-group comparison of acute-onset dizzy, long-term dizzy and non-dizzy older patients in primary care. *Aging Clin Exp Res* 2010;DOI: 10.3275/7231

Kruschinski C, Sheehy O, Hummers-Pradier E, Leloir J. Fracture risk of patients suffering from dizziness: a retrospective cohort study. *Eur J Gen Pract* 2010;16(4):229-235

Kruschinski C, Theile G, Dreier SD, Hummers-Pradier E. The priorities of elderly patients suffering from dizziness: a qualitative study. *Eur J Gen Pract* 2010;16(1):6-11

Müller CA, Klaassen-Mielke R, Penner E, Junius-Walker U, Hummers-Pradier E, Theile G. Disclosure of new health problems and intervention planning using a geriatric assessment in a primary care setting. *Croat Med J* 2010;51(6):493-500

Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E. The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(21):361-367

Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E. Diagnose des Harnwegsinfekts: Eine systematische Übersicht. *Deutsches Ärzteblatt* 2010;107(21):361-367

Schmiemann G, Kruschinski C. Zerumentfernung in der Hausarztpraxis: zur Versorgungsrealität eines "banalen" Behandlungsanlasses. *MMW Fortschr Med* 2010;152(4):111-114

Skripuletz T, Kruschinski C, Pabst R, von Hörsten S, Stephan M. Postnatal experiences influence the behavior in adult male and female Fischer and Lewis rats. *Int J Dev Neurosci* 2010;28(7):561-571

Thiem U, Theile G, Junius-Walker U, Holt S, Thürmann P, Hinrichs T, Platen P, Diederichs C, Berger K, Hodek JM, Greiner W, Berkemeyer S, Pientka L, Trampisch HJ. Prerequisites for a new health care model for elderly people with multimorbidity: The PRISCUS research consortium. *Z Gerontol Geriatr* 2010;DOI: 10.1007/s00391-010-0156-z

van den Heuvel H, Mand P, Heim S, Hummers-Pradier E. Views of German general practitioners on the clinical indicators of the British Quality and Outcomes Framework: a qualitative study. *Quality in Primary Care* April 2010;18(2):85-92(8)

Van Royen P, Beyer M, Chevallier P, Eilat-Tsanani S, Lionis C, Peremans L, Petek D, Rurik I, Soler JK, Stoffers HE, Topsever P, Ugan M, Hummers-Pradier E. The research agenda for general practice/family medicine and primary health care in Europe. Part 3. Results: person centred care, comprehensive and holistic approach. *Eur J Gen Pract* 2010;16(2):113-119

van Royen P, Beyer M, Chevallier P, Eilat-Tsanani S, Lionis C, Peremans L, Petek D, Rurik I, Soler JK, Stoffers HE, Topsever P, Ugan M, Hummers-Pradier E. Series: The research agenda for general practice/family medicine and primary health care in Europe. Part 5: Needs and implications for future research and policy. *Eur J Gen Pract* 2010;16(4):244-248

Van Royen P, Sandholzer H, Griffiths F, Lionis C, Rethans JJ, Gali F, Eilat-Tsanani S, Hummers-Pradier E. Are presentations of abstracts at EGPRN meetings followed by publication? *Eur J Gen Pract* 2010;16(2):100-105

Voigt C, Wrede J, Diederichs-Egidi H, Dierks ML, Junius-Walker U. Priority Setting in General Practice: Health Priorities of Older Patients Differ from Treatment Priorities of Their Physicians. *CMJ* 2010;51(6):483-492

Voigt I, Wrede J, Diederichs-Egidi H, Dierks M-L, Hummers-Pradier E, Junius-Walker U. PräCheck: Patientenzentrierte Behandlungsplanung mit älteren multimorbiden Patienten - Methodik und Design. *Z Geront Geriat* 2010;43(5):303-309

Abstracts

2010 wurden 28 Abstracts publiziert.

Promotionen

van den Heuvel, Henricus: Views of German general practitioners on the clinical indications of the British Quality and Outcomes Framework - A qualitative study.

Dreier, Sabine Dorothee: Erwartungen und Wünsche hausärztlicher Patienten mit Altersschwindel.

Vahlbruch, Stephanie: Der gemeinsame medizinische Entscheidungsfindungsprozess am Beispiel der Kommunikation zwischen Arzt und Eltern, deren Kinder an einem unkomplizierten oberen Atemwegsinfekt erkrankt sind.

Bleeker, Friederike: Charakterisierung hausärztlicher Palliativpatienten - eine Querschnittsstudie in zehn Hausarztpraxen in Hannover und Region.

Stipendien

Kruschinski, Carsten (Dr. med.): Teilnehmer des MME (Master of Medical Education)-Studienganges, Jg. 2008-2010, gefördert vom Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft und der MHH.

Wissenschaftspreise

Lingner, Heidrun (Dr. med., MPH): Asthna-Kontrolle und Lebensqualität ein Jahr nach pneumologischer Rehabilitation, Berlin: 115 Jahreskongress der DGPMR

Lingner, Heidrun (Dr. med., MPH): Asthna-Kontrolle und Lebensqualität 6 Monate nach pneumologischer Rehabilitation, Bad Füssing: 5. Reha-Symposium des NRFB.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Hummers-Pradier, Eva (Prof. Dr. med.): Präsident des European General Practice Research Network EGPRN; Advisory board for the European TRANSFoRm project; Mitherausgeber der Zeitschrift *BMC Family Practice*; Sprecher der Sektion Forschung im Präsidium der DEGAM (bis Okt.2010); Mitglied im Präsidium der WONCA Europe (Europäische Fachgesellschaft für Allgemeinmedizin); Sprecherin des Netzwerk "Klinische Studien in der Allgemeinmedizin" (DFG); Reviewtätigkeit für die Zeitschrift: *British Medical Journal* (BMJ); Reviewtätigkeit für die Zeitschrift: *European Journal of General*

Practice (EJGP); Reviewtätigkeit für die Zeitschrift: Family Practice, Deutsche Medizinische; Reviewtätigkeit für die Zeitschrift: Woehenschrift (DMW), Medical Making; Reviewtätigkeit für die Zeitschrift: Medical Decision Making.

Schmiemann Guido (Dr. med., MPH): Beschreibung: Sprecher der Sektion Qualitätsförderung im Präsidium der DEGAM; Mitglied der Ständigen Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM); Reviewtätigkeit für die Zeitschrift für Allgemeinmedizin, BMC Family Practice, Journal of Antimicrobial Chemotherapy.

Mand, Peter (Dr. med., MPH): Beschreibung: Mitglied der Ständigen Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM), AWMF-LL-Gruppe.

Hauswaldt, Johannes (Dr. med., MPH): Gutachter Allgemeinmedizin, Schlichtungsstelle für Arzthaftpflichtfragen der Norddeutschen Ärztekammern, Hannover; Gutachter Europäisches Praxisassessment (EPA), Stiftung Praxissiegel / AQUA-Institut, Göttingen.

Bleidorn, Jutta (Dr. med.): Leitung des Netzwerkes "Klinische Studien in der Allgemeinmedizin" (DFG); Mitarbeit bei der Entwicklung des MHH-Qualifizierungsprogramm für wissenschaftliche Mitarbeiter.

Theile, Gudrun (Dr. med.): Reviewtätigkeit für die Zeitschrift European Journal of General Practice; Reviewtätigkeit für die Zeitschrift Health and Quality of Life Outcomes; Stell. Vorsitzender des PRISCUS-Verbundes.

Kruschinski, Carsten (Dr. med.): Reviewtätigkeit für die Zeitschriften BMC Health Services Research, European Journal of General Practice, PLoS ONE.

Junius-Walker, Ulrike (Dr. med.): Stell. Vorsitzende des Priscus-Verbundes; Gutachter für die internationalen Zeitschrift BMC Family Practice.

Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung

■ Direktor: Prof. Dr. Ulla Walter

Tel.: 0511 / 532-4455 • E-Mail: Walter.Ulla@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/epi.html

Forschungsprofil

Das Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung im Zentrum für öffentliche Gesundheitspflege beschäftigt sich aus bevölkerungsmedizinischer bzw. Public Health-Perspektive mit der Gesundheit der Gesamtbevölkerung oder ausgewählter Bevölkerungsgruppen, mit dem Management von Institutionen und Gesundheitssystemen (auch im internationalen Vergleich) und der Qualität der gesundheitlichen Versorgung auf der Struktur-, Prozess- und Ergebnisebene. Weitere Schwerpunkte sind die Prävention und Rehabilitation, die systematische Bewertung von Technologien, gesundheitsökonomischen Bewertungen und schließlich die Perspektive der Bürger, Versicherten und Patienten im Gesundheitswesen.

Das von dem Institut seit 1989 inaugurierte Public Health-Konzept führte zur Einrichtung eines 10-jährigen Förderschwerpunktes des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (von 1992 - 2001). Aus dem Konzept hervorgegangen ist der seit 1990 bestehende eigenständige Ergänzungsstudiengang „Bevölkerungsmedizin und Gesundheitswesen (Public Health)“ am Zentrum für Öffentliche Gesundheitspflege (mit bis heute mehr als 200 ausgebildeten Absolventinnen und Absolventen) sowie ein englischsprachiges internationales Studienangebot im Bereich von Health Management.

Seit 2004 ist der Stiftungslehrstuhl Prävention und Rehabilitation in der System- und Versorgungsforschung (Prof. Dr. Ulla Walter) am Institut angesiedelt. Im Oktober 2006 wurde auf Initiative des Instituts die „Patientenuniversität“ gegründet. Sie ist eine unabhängige Bildungseinrichtung an der MHH und hat das Ziel die Gesundheitskompetenz der Bevölkerung und ausgewählter Teilgruppen systematisch zu verbessern, über Patientenrechte aufzuklären und die Menschen in ihrem Umgang mit Gesundheit, Krankheit und vor allem dem für viele Betroffene unübersichtlichen Gesundheitssystem zu unterstützen.

Forschungsprojekte

Effektivität und Kosteneffektivität des Zugangsweges über muttersprachliche Präventionsberater zur Optimierung des Gesundheitsverhaltens von Migranten, Aufstockung: Gesundheits- und Präventionsverhalten von Personen mit und ohne Migrationshintergrund im Vergleich

Das von Mai 2005 bis Dezember 2008 geförderte Projekt widmet sich (1) der Evaluation der Erreichbarkeit türkisch- und russischsprachiger Migranten durch muttersprachliche Präventionsberater und gibt (2) Aufschluss über das Gesundheits- und Präventionsverhalten von Personen mit und ohne Migrationshintergrund im Vergleich.

Methodik

Studienteil 1. Ausgehend von einer Bestandsaufnahme über migrantenspezifische Communities wurden vier Zugangswege zur Gewinnung von Teilnehmern an Informationsveranstaltungen zu Suchtprävention entwickelt und evaluiert: (1) Die Komm-Struktur wurde über öffentlich angekündigte Veranstaltungen in neutralen Gebäuden realisiert, die (2) Zugeh-Struktur als Zugang über (2a) neutrale Institutionen (Zugeh-Institution) und (2b) die Community der Migranten (Zugeh-Community). Die Ankündigung für (2) erfolgte persönlich durch Mediatoren, als Teilnehmer waren ausschließ-

lich Angehörige bestehender Gruppen zugelassen, die Teilnahme war verpflichtend. In der Community der Migranten wurde zudem (3) eine Misch-Struktur geprüft (Misch-Community), bei der die persönliche Ansprache durch öffentliche Ankündigungen erweitert und die Teilnahme für Nicht-Angehörige der Gruppen geöffnet wurde. Die Teilnehmer an den Informationsveranstaltungen wurden mit einem Fragebogen (Selbstaussfüller) befragt. 982 Personen nahmen an den Informationsveranstaltungen im Zeitraum November 2006 bis Juli 2007 teil, auswertbare Fragebögen liegen von 436 Personen mit russischem und von 359 Personen mit türkischem Migrationshintergrund vor. Zudem wurden die Mediatoren der Informationsveranstaltungen sowie die Programmkoordinatoren zu Aufwand und Kosten der Suchtpräventionsveranstaltungen schriftlich und persönlich befragt.

Studienteil 2:

Für den Vergleich des Gesundheitsverhaltens russisch- (RU) bzw. türkischstämmiger (TR) Migranten mit Personen ohne Migrationshintergrund (D) wurden über das Einwohnermelderegister der Stadt Hannover (EMR) repräsentative Stichproben der 16- bis 64-jährigen Bevölkerung gezogen (Gesamtstichprobe Migranten: N=30.000/Deutsche: N=1.000). Zur Identifikation des Migrationshintergrundes wurde ein Onomastikverfahren nachgeschaltet. Über dieses Verfahren wurden 2.050 russisch-, 1.859 türkischstämmige und 820 Personen ohne Migrationshintergrund identifiziert, die als Grundlage für die Rekrutierung der Befragungspersonen für die repräsentativen Stichproben dienen (geplante Fallzahlen: n=300). 300 Personen mit russischem, 299 Personen mit türkischem und 271 Personen ohne Migrationshintergrund wurden von Januar bis Juni 2007 (RU, TR) bzw. Juli bis November 2008 (D) persönlich durch geschulte, muttersprachliche Interviewer befragt. Die Dauer der Interviews betrug etwa eine Stunde, die Befragten konnten die Interviewsprache auswählen.

Erhebungsinstrumente:

Die Fragebögen umfassten folgende Aspekte: Gesundheits- (Bewegung, Ernährung, Rauchen, Alkoholkonsum) und Informationsverhalten, Inanspruchnahme gesundheitsförderlicher Maßnahmen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, psychische Belastung, Depressivität, Ausmaß der sozialen Unterstützung, soziodemographische Daten; bei Migranten zusätzlich Aufenthaltsdauer in Deutschland, Akkulturation. Die Fragebögen für die Personen mit Migrationshintergrund waren zweisprachig (russisch/deutsch bzw. türkisch/deutsch) angelegt.

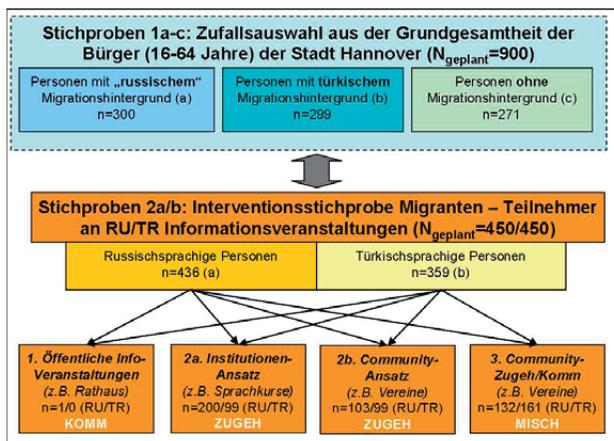


Abb.1: Realisiertes Untersuchungsdesign des Projektes

Ergebnisse

Studienteil 1:

Insgesamt wurden 60 Informationsveranstaltungen zu Suchtprävention durchgeführt, 34 in russischer und 26 in türkischer Sprache. Dabei erwies sich die alleinige öffentliche Ankündigung der Veranstaltungen über (1) die Komm-Struktur als völlig ungeeignet: Lediglich eine Person erschien zu den sechs angekündigten russischsprachigen Veranstaltungen, zu den sechs türkischsprachigen Veranstaltungen erschien niemand. An den Veranstaltungen, die durch die persönliche Ansprache durch Mediatoren über (2) die Zugeh-Struktur angeboten wurden, nahmen pro Veranstaltung im Schnitt 14 russisch- und 18 türkischsprachige Personen teil. An den Veranstaltungen, die über (3) die Misch-Struktur (Elemente der Komm- und der Zugeh-Struktur kombiniert) angeboten wurden, nahmen pro Veranstaltung im Schnitt 19 russisch- und 18 türkischsprachige Personen teil. Berücksichtigt werden muss dabei, dass bei (2) und (3) Teilnehmer bereits bestehender Kurse angesprochen wurden und so-mit die Teilnehmerzahl mehr oder weniger festgelegt war.

Die über die verschiedenen Zugangswege erreichten Teilnehmer unterscheiden sich hinsichtlich demographischer und sozioökonomischer Kriterien zum Teil recht deutlich. So wurden über (3) Misch-Community (Kombination aus persönlicher Ansprache und Aushang, geöffneter Teilnehmerkreis) bei den Personen mit türkischem Migrationshintergrund bspw. Männer, Gebildetere und generell „Interessierte“ erreicht, über (2a) Zugeh-Community (persönliche Ansprache, geschlossener Teilnehmerkreis) dagegen vor allem Frauen und traditionell ausgerichtete Personen. Auch hinsichtlich des Informations- und Gesundheitsverhaltens unterscheiden sich die Teilnehmer der Zugangsvarianten, keine Unterschiede zeigen sich dagegen hinsichtlich psychischer Merkmale und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Als Grund für den Besuch der Veranstaltung geben Teilnehmer in (3) Misch-Community häufiger an, sich selbst informieren zu wollen, bei Teilnehmern in (2a) Zugeh-Institution ist der Anteil derjenigen am höchsten, die einem Abhängigen helfen wollen. Teilnehmer, die über die Zugeh-Struktur erreicht wurden, fühlen sich weniger häufig ausreichend über Gesundheitsbelange informiert als Teilnehmer in (3) Misch-Community, die dagegen häufiger der Ansicht sind, die Information über gesundheitliche Belange nütze nichts. Über die Zugeh-Struktur erreichte Teilnehmer informieren sich häufiger beim Arzt, über Misch-Community erreichte Teilnehmer häufiger im Internet.

Der Zugang über (1) die Komm-Struktur verursachte signifikant höhere Kosten als die Zugänge über (2) die Zugeh- und (3) die Misch-Struktur (929 € je russischsprachiger Informationsveranstaltung bei der Komm- gegenüber 813 € bei der Misch- und 792 € bei der Zugehstruktur). Der Zugang über (3) die Misch-Struktur erwies sich als effektiver und kosteneffektiver als die Zugänge über (2) die Zugeh-Struktur. Es wurden (bei russischsprachigen Informationsveranstaltungen) mehr Teilnehmer erreicht (19 gegenüber 15 Personen) und der Anteil der Zielpersonen war höher (21% versus 17% bei sekundärpräventiver Motivation). Dies führte zu Kosten von 43 € gegenüber 52 € je Teilnehmer sowie 203 € gegenüber 305 € je Zielperson bei (3) der Misch- gegenüber (2) der Zugehstruktur.

Studienteil 2:

Die drei in der Bevölkerungsstudie untersuchten Gruppen - Personen mit russischem, türkischem und Personen ohne Migrationshintergrund - unterscheiden sich signifikant hinsichtlich der Alters- und Geschlechterverteilung sowie in Bezug auf den sozioökonomischen Status. Der Anteil an Frauen ist bei den Personen mit russischem Migrationshintergrund mit 62% signifikant höher als in den beiden anderen Gruppen (TR: 50%, D: 54%). Personen mit russischem Migrationshintergrund sind mit im Durchschnitt 38 Jahren jünger als Personen ohne (41 Jahre) und älter als Personen mit türkischem Migrationshintergrund (35 Jahre). Personen mit türkischem Migrationshintergrund weisen einen signifikant niedrigeren Bildungsgrad (ISCED 97) auf: die Anteile der beiden niedrigsten Bildungsstufen liegen bei 26% (Stufe 1) bzw. 22% (Stufe 2), bei beiden anderen Gruppen befindet sich niemand in Stufe 1 und lediglich 5% der Personen ohne und 9% der Personen mit russischem Migrationshintergrund befinden sich in Stufe 2. Entsprechend ist auch der sozioökonomische Status bei türkischstämmigen Personen im Schnitt am niedrigsten. Der Hauptanteil der Personen mit türkischem Migrationshintergrund befindet sich in der Unterschicht (61%), der Hauptanteil der russischen Befrag-

ten ist der Mittelschicht (62%) zuzuordnen, bei den Personen ohne Migrationshintergrund befinden sich 40% in der Ober- (RU: 14%, TR: 7%) und 44% in der Mittelschicht. Personen mit türkischem Migrationshintergrund sind im Schnitt weniger gut akkulturiert als Personen mit russischem Migrationshintergrund, dabei leben die Befragten mit türkischem Migrationshintergrund im Schnitt seit signifikant längerer Zeit in Deutschland (23 versus 9 Jahre). Bei einem Fünftel der Befragten mit türkischem Migrationshintergrund handelt es sich um Migranten der zweiten oder dritten Generation, mit zwei Ausnahmen gehören alle Befragten mit russischem Migrationshintergrund dagegen der ersten Generation an.

Der Anteil rauchender Personen ist mit 43% in der türkischen Stichprobe signifikant höher als in den beiden anderen Gruppen (RU: 30%, D: 37%). Die Bewegungsaktivität bei Personen mit Migrationshintergrund ist signifikant geringer als bei Personen ohne Migrationshintergrund, Personen ohne Migrationshintergrund konsumieren dagegen deutlich am häufigsten regelmäßig Alkoholika wie Bier, Wein/Sekt und Schnaps. Der Ernährungsstil ist in den drei Gruppen mehrheitlich als „neutral“ einzuordnen, bei einem Sechstel der Befragten mit türkischem und je einem Fünftel der Befragten ohne bzw. mit russischem Migrationshintergrund als „günstig“.

Die drei Gruppen unterscheiden sich zum Teil deutlich in Bezug auf das Informationsverhalten. Die am meisten genutzte Quelle zur Information über gesundheitliche Probleme stellt in allen drei Gruppen der Arzt dar (RU: 72%, TR: 81%, D: 87%). Die Apotheke wird von jeweils etwa einem Viertel der Befragten als Informationsquelle konsultiert, die Krankenkasse von einem Sechstel. Die wichtigsten Informationsmedien nach dem Arzt sind für beide Migrantengruppen Zeitungen/Zeitschriften (RU: 40%, TR: 37%, D: 29%).

Fazit

Über die Zugangswege wurden in den Migrantengruppen unterschiedliche Teilnehmer erreicht. Darin spiegeln sich unterschiedliche Charakteristika der beiden in Hannover lebenden Migrantengruppen (Studienteil 2), aber auch die Unterschiedlichkeit der Kulturen wider. So sind z. B. die Communities anders zusammengesetzt, funktionieren nach unterschiedlichen Regeln, die Treffpunkte sind andere. Entsprechend wurden über die operationalisierten Zugangswege bestimmte Arten von Gruppen erreicht, die sich in bestimmten Settings trafen. Das wiederum hat Auswirkung auf die Ergebnisse.

Bei der Umsetzung gesundheitsförderlicher Maßnahmen müssen Herkunftsland, Aufenthaltsdauer, Migrationsgeneration und Sprachkenntnisse beachtet werden. Die Ansprache sollte über aktive Zugehör-Strukturen, durchaus unter Zuschaltung von Elementen der Komm-Struktur, erfolgen. Wichtig ist die genaue Definition der Zielgruppe.

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.), Krauth, Christian (PD Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.), Machleidt, Wielandt (Prof. Dr. med., em.); Kooperationspartner: Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, MHH; Ethno-Medizinisches Zentrum e.V. (EMZ), Hannover; Förderung: BMBF

Weitere Forschungsprojekte

Stiftungslehrstuhl Rehabilitation und Prävention in der System- und Versorgungsforschung.

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Deutsche Rentenversicherung Bund (DRV), Techniker Krankenkasse (TKK), Allgemeine Hospitalgesellschaft (AHG); Förderung: Deutsche Rentenversicherung Bund (DRV), Techniker Krankenkasse (TKK), Allgemeine Hospitalgesellschaft (AHG)

Effektivität und Kosteneffektivität des täglichen Schulsports in der Grundschule - das Projekt „Fit für Pisa“.

■ Projektleitung: Walter Ulla (Prof. Dr. phil.), Krauth Christian (PD Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.), Röbi Markus (Dr. med.); Kooperationspartner: Universität Göttingen, ASC Göttingen; Förderung: BMBF

Schulentwicklung durch Gesundheitsmanagement - „Entwicklung einer Kennzahlentoolbox, Bewertung der Zielerreichung, der Wirksamkeit von Kosten“

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.), Krauth, Christian (PD Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.); Kooperationspartner: Landesvereinigung für Gesundheit und Akademie für Sozialmedizin Niedersachsen e.V.; Förderung: BMBF

Ältere gezielt erreichen - Effektivität und Kosteneffektivität von Zugangswegen am Beispiel des präventiven Hausbesuches.

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.), Krauth, Christian (PD Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.), Hummers-Pradier Eva (Prof. Dr.med.); Kooperationspartner: Institut für Allgemeinmedizin, MHH, Hummers-Pradier, Eva (Prof. Dr.med.), AOK Niedersachsen; Förderung: BMBF

Meta-Projekt: Kooperation für nachhaltige Präventionsforschung.

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, UKE, Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA), Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP), Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Landesvereinigung für Gesundheit und Akademie für Sozialmedizin; Förderung: BMBF

Shaken Baby Syndrom. Informationskampagne mit Evaluation.

■ Projektleitung: Bartels, Dorothee B. (Dr. rer. biol. hum.), Dammann, Christiane E. (Prof. Dr. med.), Debertin, Anette S. (Dr. med.), Wilke, Nadine (Dr. med), Brinkhaus, Maria-Jantje, Kramer, Silke (Approb. Ärztin, MPH), Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Institut für Rechtsmedizin, Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie (Kinderheilkunde I), der Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie (Zentrum Frauenheilkunde) sowie dem Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung; Förderung: Techniker Krankenkasse, Appenroth Stiftung sowie Braun, Fisher & Pakel

Gesundheitsbildung und -förderung im Elementarbereich. Entwicklung von Körpergefühl, Gesundheitsvorstellungen und -theorien im Kontext von Kindergarten und Familie.

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.), Werning, Rolf (Prof. Dr.), Urban, Michael (Dr. phil.), Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Leibniz Universität Hannover, Werning, Rolf (Prof. Dr. phil.), Institut für Sonderpädagogik; Förderung: NIFBE

Bewegungs- und Sozialverhalten von Kindern im Vorschulalter - Einflussfaktoren zur Stärkung der Gesundheitsressourcen im Kontext von Kita und Familie.

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.), Werning, Rolf (Prof. Dr.), Urban, Michael (Dr. phil.); Kooperationspartner: Leibniz Universität Hannover, Institut für Sonderpädagogik; Förderung: NIFBE

Weißbuch Prävention 2010/2011. Gesundheit bei Kindern und Jugendlichen.

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Institut für Sozialmedizin Epidemiologie Gesundheitssystemforschung (ISEG); Förderung: KKH

Anforderungen an verhaltensbezogene Interventionen zur Primärprävention von Depressionen und ihrer Wirksamkeit.

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.); Förderung: BZgA

Elternkompetenz: Verständnis und Operationalisierung in multidisziplinärer Perspektive.

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.); Förderung: BZgA

Förderung der informierten Inanspruchnahme am Beispiel von Darmkrebsfrüherkennungsuntersuchungen - eine Machbarkeitstudie.

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.), Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Förderung: BZgA

Analyse und Optimierung der Prophylaxeorientierung niedergelassener Zahnärzte in Deutschland.

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.), Schneller, Thomas (Dr.), Hussein, Rugzan Jameel (MPH); Kooperationspartner: Medizinische Psychologie (MHH), Zahnärztekammer Niedersachsen (ZKN), Kassenärztliche Vereinigung Bremen; Förderung: DAAD, Eigenmittel

Evaluation eines Schulungsprogrammes für Patientinnen mit Endometriose.

■ Projektleitung: Brandes, Iris (Dr. PH, Dipl.-Kauffr., MPH); Kooperationspartner: Kliniken am Burggraben, Bad Salzuflen, Endometriose-Vereinigung Deutschland e.V., Ammerland Klinik, Westerstede, Humboldt Klinikum Vivantes, Berlin, Klinikum Duisburg, Charité, Benjamin Franklin, Berlin, Gynäkologische Gemeinschaftspraxis, Langenhagen; Förderung: BMBF

MBOR-Management - Projekt zur formativen Evaluation der Medizinischberuflichorientierten Rehabilitation im Auftrag der Deutschen Rentenversicherung Bund.

■ Projektleitung: Brandes, Iris (Dr. PH, Dipl.-Kauffr., MPH); Kooperationspartner: Schwarze, Monika (Dr.), Klinik für Rehabilitationsmedizin der MHH, Neuderth, Silke (Dr.), Institut für Psychotherapie und Medizinische Psychologie Arbeitsbereich Rehabilitationswissenschaften; Förderung: DRV Bund

Krankheitsverläufe bei Frauen mit Endometriose aus gesundheitsökonomischer Sicht.

■ Projektleitung: Brandes, Iris (Dr. PH, Dipl.-Kauffr., MPH); Förderung: Takeda

Rahmenvertrag Nutzertestung „Entwicklung eines Befragungsinstrumentes und des Testprocedures für die Durchführung von Nutzertestungen“.

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); Förderung: IQWiG

Entwicklung eines Erhebungsinstrumentes zur Erfassung der Zufriedenheit von Eltern und Kindern in kinderärztlichen Praxen.

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte; Förderung: Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte

„PräfCheck“ - Proaktive Behandlungsplanung mit chronisch kranken älteren Patienten, Phase A.

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Institut für Allgemeinmedizin (MHH), Junius-Walker, Ulrike (Dr.med.); Förderung: BMBF

Hildesheim 70 + „Geriatrisches Screening in der hausärztlichen Praxis“.

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Salze-Klinik Bad Salzdetfurth

Evaluation von Teilnahmemotiven, Zufriedenheit und Beurteilung des Nutzens von ausgewählten Maßnahmen zur Gesundheitsbildung.

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.), Seidel Gabriele (Dr. rer. biol. hum; Dipl.-Päd)

Patientenuniversität - Konzeptentwicklung, Implementierung, Evaluation.

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.), Schwartz, Friedrich Wilhelm (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Zahlreiche Institute und Kliniken der MHH

Gesundheitsbildung an Berufsbildenden Schulen - rollende Patientenuniversität.

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Förderung: TUI Stiftung

Understanding the needs of older patients with severe failure in the last phase of life.

■ Projektleitung: Schneider, Nils (Prof. Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Bethanien Krankenhaus, Oster, Peter (Prof. Dr.), Geriatrisches Zentrum, Heidelberg, Hager, Klaus (Prof. Dr.), Klinik für Geriatrie der Henriettenstiftung Hannover; Förderung: Robert-Bosch-Stiftung

Palliativmedizinische Versorgung aus Sicht von Patienten und Angehörigen: Stärken und Schwächen und Möglichkeiten zur Verbesserung.

■ Projektleitung: Schneider, Nils (Prof. Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Allgemein Medizin MHH; Förderung: Bundesärztekammer

Public Health-Ziele für die palliative Versorgung im deutschen Gesundheitswesen (Teil II).

■ Projektleitung: Schneider, Nils (Prof. Dr. med. MPH) ; Förderung: DFG

Geriatrische Palliativmedizin - Versorgungssituation und Verbesserungsbedarf aus den Perspektiven unterschiedlicher Fachrichtungen und Disziplinen.

■ Projektleitung: Schneider, Nils (Prof. Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Tumorzentrum Hannover, Palliativmedizinischer Dienst der MHH, Ärztekammer Niedersachsen, Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen; Förderung: Bundesärztekammer

Workshop zur Versorgung älterer Menschen in der letzten Lebensphase.

■ Projektleitung: Schneider, Nils (Prof. Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Tumorzentrum Hannover; Förderung: Bundesärztekammer

Wie nehmen Hinterbliebene von verstorbenen älteren Menschen die Versorgung wahr?

■ Projektleitung: Schneider, Nils (Prof. Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Henriettenstiftung Hannover, mehrere Pflegeheime

EvaBegut - Evaluation und Aufwandschätzung zum Qualitätssicherungsverfahren der sozialmedizinischen Begutachtung.

■ Projektleitung: Krauth, Christian (PD Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.); Kooperationspartner: Deutsche Rentenversicherung Bund; Deutsche Rentenversicherung Nordbayern; Deutsche Rentenversicherung Oldenburg-Bremen; Bundesministerium für Bildung und Forschung; Bundesministerium für Arbeit und Soziales; Förderung: DRV Bund

Evaluation der Ergebnisqualität des Heilverfahrens der gesetzlichen Unfallversicherung.

■ Projektleitung: Krauth, Christian (PD Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.); Kooperationspartner: Institut für Community Medicine, Universität Greifswald, Institut für Physiotherapie, Universität Jena, Institut für Medizinische Psychologie, Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf; Förderung: GUV

InterQuality. Financing Quality in Healthcare.

■ Projektleitung: Amelung, Volker (Prof. Dr. oec.), Krauth, Christian (PD Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.), Mühlbacher Alex (Prof. Dr); Kooperationspartner: Warszawski Uniwersytet Medyczny (MUW), Syddansk Universitet (SDU), Università degli Studi di Catania (UniCT), Urban Institute Washington (UI), Yirk Health Economics Consortium Ltd (YHEC), Sopharm Sp. z o. o (SPH), Standing Committee of European Doctors (CPME), European Patients' Forum (EPF); Förderung: EU

Arbeitsaufenthalt bei der EU-Kommission Luxemburg zum Thema „Die psychische Gesundheit der Bevölkerung“.

■ Projektleitung: Bramesfeld, Anke (PD Dr. med. MPH); Kooperationspartner: Europäische Kommission, Generaldirektion Gesundheit und Verbraucher; Förderung: VW-Stiftung

Hannoverscher Strategietag (27.08.2009)

■ Projektleitung: Schönermark, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: Sponsoren Teiln.-Geb

First Mover Advantage-Bedingungen und Wertschöpfungsmechanik in der GKV.

■ Projektleitung: Schönermark, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: AOK Niedersachsen

HTA-Report „Spezifische Immuntherapie (SIT) zur Behandlung der allergischen Rhinitis“.

■ Projektleitung: Schönermark, Matthias (Prof. Dr. med.), Hagen, Anja (Ärztin, MPH); Förderung: DIMDI

HTA-Report „Knochenersatzmaterialien in der Traumatologie“

■ Projektleitung: Schönermark, Matthias (Prof. Dr. med.), Hagen, Anja (Ärztin, MPH); Förderung: DIMDI

HTA-Report „Infektionsschutz in der Knieendoprothetik“.

■ Projektleitung: Schönermark, Matthias (Prof. Dr. med.), Hagen, Anja (Ärztin, MPH); Förderung: DIMDI

HTA-Report „Vergleichbarkeit von Bewertungsinstrumenten für die Studienqualität von Primär- und Sekundärdaten zur Verwendung für HTA-Berichte“.

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.); Förderung: DIMDI

HTA-Report „Nutzenbewertung von PCI bei stabiler Angina pectoris“.

■ Projektleitung: Schönermark, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: DIMDI

HTA-Report „Kann eine CT-Koronarangiografie eine konventionelle invasive Koronarangiografie bei der Darstellung der Koronararterien ersetzen“.

■ Projektleitung: Schönermark, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: DIMDI

Darstellung und Bewertung des aktuellen Wissenstandes zur Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei rezidivierendem kolorektalen Karzinom (D06/01C).

■ Projektleitung: Schönermark, Matthias (Prof. Dr. med.); Hagen, Anja (Ärztin MPH) ; Förderung: IQWiG

Originalpublikationen

Amelung VE. Pay-for-Performance (P4P) - nur ein neues Modethema? *Gesundh ökon Qual manag* 2010;15(1):3-4

Amelung VE, Breitgoff R. Qualitätsorientierte Vergütung: inwieweit lassen sich medizinische Leistungen fair und erfolgsorientiert bewerten? *Care management* 2010;(3)10-11

Behmann M, Bisson S, Walter U. Sozialmedizin an medizinischen Fakultäten: Realisierung des Teilbereichs im Fach „Sozialmedizin, Arbeitsmedizin“. *Gesundheitswesen* 2010;DOI: 10.1055/s-0030-1265191

Bisson S. Migranten in Deutschland - Wie ist ihr Gesundheitsverhalten und wie sind sie erreichbar? *Konturen* 2010;31(5):29-34

Bisson S, Gerken U, Salman R, Krauth C, Machleidt W, Walter U. Angebote zur Suchtprävention für Migranten. *Public Health Forum*

2010;18(2):14.e1-14.e4

Boenisch S, Bramesfeld A, Mergl R, Havers I, Althaus D, Lehfeld H, Niklewski G, Hegerl U. The role of alcohol use disorder and alcohol consumption in suicide attempts-a secondary analysis of 1921 suicide attempts. *Eur Psychiatry* 2010;25(7):414-420

Bramesfeld A. Editorial: Der Europäische Pakt für psychische Gesundheit und Wohlbefinden: Kann die deutsche Psychiatrie vom Austausch guter Praxisbeispiele auf EU-Ebene profitieren? *Psychiatr Prax* 2010;37(4):161-163

Bramesfeld A, Bisson S, Wedegärtner F, Bartusch S, Blanchard J. „Responsiveness“ in der psychiatrischen ambulanten Versorgung und in der Heimversorgung. *Gesundheitswesen* 2010;72(11):e51-e59

- Dierks ML. Laudatio für Herrn Prof. Dr. Dr. Alf Trojan zur Verleihung der Salomon-Neumann-Medaille der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSM) am 23.9.2009 in Hamburg. *Gesundheitswesen* 2010;72(3):125-128
- Gerlich MG, Rehm J. Recall bias in case-crossover designs studying the potential influence of alcohol consumption. *J Stud Alcohol Drugs* 2010;71(4):619; author reply 620-1
- Gorenoi V, Schönermark MP, Hagen A. Prevention of infection after knee arthroplasty. *GMS Health Technol Assess* 2010;6:Doc.10
- Hagen A, Gorenoi V, Schönermark MP. Specific immunotherapy (SIT) in the treatment of allergic rhinitis. *GMS Health Technol Assess* 2010;6:Doc.01
- Icks A, Chernyak N, Bestehorn K, Brüggengjürgen B, Bruns J, Damm O, Dintsios C -M, Dreinhöfer K, Gandjour A, Gerber A, Greiner W, Hermanek P, Hessel F, Heymann R, Huppertz E, Jacke C, Kächele H, Kilian R, Klengenberger D, Kolominsky-Rabas P, Krämer H, Krauth C, Lungen M, Neumann T, Porzolt F, Prenzler A, Poeschner F, Riedel R, Rütger A, Salize HJ, Scharnetzky E, Schwerd W, Selbmann H -K, Siebert H, Stengel D, Stock S, Völler H, Wasem J, Schrappe M. Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation in der Versorgungsforschung. *Gesundheitswesen* 2010;72(12):917-933
- Junius-Walker U, Voigt I, Wrede J, Hummers-Pradier E, Lazic D, Dierks ML. Health and treatment priorities in patients with multimorbidity: report on a workshop from the European General Practice Network meeting ‚Research on multimorbidity in general practice‘. *Eur J Gen Pract* 2010;16(1):51-54
- Klemperer D, Lang B, Koch K, Bastian H, Brunsmann F, Burkhardt M, Dierks ML, Ehrmann U, Günther J, Härter M, Mühlhauser I, Sänger S, Simon D, Steckelberg A. Die ‚Gute Praxis Gesundheitsinformation‘. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen 2010;104(1):66-68
- Klindtworth K, Cuno J, Schneider N, Wehkamp KH. Qualitätsmanagement auf einer Palliativstation: welchen Beitrag können qualitative Interviews mit Patienten und ihren Angehörigen leisten. *Zeitschrift für Palliativmedizin* 2010;11(04):180-187
- Krauth C. Methoden der Kostenbestimmung in der gesundheitsökonomischen Evaluation. *Gesundh ökon Qual manag* 2010;15(5):251-259
- Lehmann S, Domdey A, Bramesfeld A. Telefonisches Fall-Management: Ist ein Benefit für die Versorgung depressiver Menschen in Deutschland zu erwarten? Systematische Literaturübersicht. *Gesundheitswesen* 2010;72(05):e33-e37
- Liersch S, Bisson S, Sterdt E, Henze V, Krauth C, Röhl M, Walter U. Wie wirkt sich täglicher Schulsport auf den juvenilen Medienkonsum aus? *Public Health Forum* 2010;18(69):26-28
- Lux R, Borutta B, Walter U. Passivrauchexposition und Tabakkonsum: Pädiatrische Präventionsansätze. *Monatsschr Kinderheilkd* 2010;158(8):774-782
- Plaumann M, Dubben S, Kliche T, Nöcker G, Walter U. Kinder und Jugendliche - eine zentrale Zielgruppe im BMBF-Förderschwerpunkt Präventionsforschung. *Public Health Forum* 2010;18(4):e1-e2-e6
- Schlaud M, Dreier M, Debertin AS, Jachau K, Heide S, Giebe B, Spherhake JP, Poets CF, Kleemann WJ. The German case-control scene investigation study on AIDS: epidemiological approach and main results. *Int J Legal Med* 2010;124(1):19-26
- Schneider N. Awareness and management of conflicts of interest. *J Public Health* 2010;18:597-600
- Schneider N, Lueckmann SL, Kuehne F, Klindtworth K, Behmann M. Developing targets for public health initiatives to improve palliative care. *BMC Public Health* 2010;10:222
- Schneider N, Michell G, Murray SA. Ambulante Palliativversorgung: der Hausarzt als erster Ansprechpartner; Plädoyer für eine Stärkung der hausärztlichen und pflegerischen Primärversorgung von Menschen mit unheilbaren, progredienten Krankheiten. *Deutsches Ärzteblatt* 2010;107(19):A925-A928
- Schneider N, Mitchell GK, Murray SA. Palliative care in urgent need of recognition and development in general practice: the example of Germany. *BMC Fam Pract* 2010;11:66
- Schumacher M, Schneider N. Ältere Menschen am Lebensende - Versorgungssituation und Verbesserungsbedarf aus Perspektive von Hinterbliebenen. *Palliativmedizin* 2010;11(03):123-129
- Sikorski C, Glaesmer H, Bramesfeld A. Quantität versus Qualität. *Psychiatr Prax* 2010;37(7):322-328
- Sterdt E, Brandes I, Dathe R, Walter U. Nachsorge im Rahmen der kardiologischen Rehabilitation: Ansätze von Prävention und Gesundheitsförderung. *Rehabilitation* 2010;49(02):87-94
- Voigt C, Wrede J, Diederichs-Egidi H, Dierks ML, Junius-Walker U. Priority Setting in General Practice: Health Priorities of Older Patients Differ from Treatment Priorities of Their Physicians. *CMJ* 2010;51(6):483-492
- Voigt I, Wrede J, Diederichs-Egidi H, Dierks M -L, Hummers-Pradier E, Junius-Walker U. PräfCheck: Patientenzentrierte Behandlungsplanung mit älteren multimorbiden Patienten - Methodik und Design. *Z Geront Geriat* 2010;43(5):303-309
- Walter U, Flick U, Neuber A, Fischer C, Hussein RJ, Schwartz FW. Putting prevention into practice: qualitative study of factors that inhibit and promote preventive care by general practitioners, with a focus on elderly patients. *BMC Fam Pract* 2010;11:68
- Walter U, Suhrcke M, Gerlich MG, Boluarte TA. The opportunities for and obstacles against prevention: the example of Germany in the areas of tobacco and alcohol. *BMC Public Health* 2010;10:500
- Zimmermann A, Brandes I, Babitsch B. Informationsbedürfnisse von Frauen mit Endometriose im Rahmen der Gesundheitsversorgung. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2010;70(7):568-573

Buchbeiträge, Monografien

Amelung VE. Neue Versorgungsformen als Strategie zur Effizienz- und Qualitätssteigerung im Gesundheitswesen. In: Amelung

- VE, Bergmann F, Hauth I, Jaleel E, Meier U, Reichmann H, Roth-Sackenheim C. [Hrsg.]: Innovative Konzepte im Versorgungsmanagement von ZNS-Patienten mit 100 Minuten Video-DVD unter Schirmherrschaft von BDN, BVDN, BVPD, BDK, DGSM und DGN; [Medienkombination]. Berlin: MWV- Med.-Wiss.-Verl.-Ges, 2010. S.1-36
- Amelung VE, Krauth C, Mühlbacher A. Chronic Care Modell. In: Gabler-Verl. [Hrsg.]: Gabler Wirtschaftslexikon. 17., komplett aktualisierte und erw. Aufl. Wiesbaden: Gabler, 2010. S.590-592
- Amelung VE, Krauth C, Mühlbacher A. Disease Management. In: Gabler-Verl. [Hrsg.]: Gabler Wirtschaftslexikon. 17., komplett aktualisierte und erw. Aufl. Wiesbaden: Gabler, 2010. S.725-726
- Amelung VE, Krauth C, Mühlbacher A. Hausarztzentrierte Versorgung (Gatekeeping). In: Gabler-Verl. [Hrsg.]: Gabler Wirtschaftslexikon. 17., komplett aktualisierte und erw. Aufl. Wiesbaden: Gabler, 2010. S.1396-1397
- Amelung VE, Krauth C, Mühlbacher A. Integrierte Versorgung. In: Gabler-Verl. [Hrsg.]: Gabler Wirtschaftslexikon. 17., komplett aktualisierte und erw. Aufl. Wiesbaden: Gabler, 2010. S.1540-1542
- Amelung VE, Krauth C, Mühlbacher A. Managed Care. In: Gabler-Verl. [Hrsg.]: Gabler Wirtschaftslexikon. 17., komplett aktualisierte und erw. Aufl. Wiesbaden: Gabler, 2010. S.1994-1997
- Amelung VE, Krauth C, Mühlbacher A. Vergütungssystem. In: Gabler-Verl. [Hrsg.]: Gabler Wirtschaftslexikon. 17., komplett aktualisierte und erw. Aufl. Wiesbaden: Gabler, 2010. S.3193-3196
- Amelung VE, Mühlbacher A, Krauth C, Kleinhenz G, Werding M, Becker J, Übersohn G, Wagner F. Krankenversicherung. In: Gabler-Verl. [Hrsg.]: Gabler Wirtschaftslexikon. 17., komplett aktualisierte und erw. Aufl. Wiesbaden: Gabler, 2010. S.1819-1820
- Bergsdorf W, Borscheid P, Gröppel-Klein A, Hüther M, Klie T, Kruse A, Naegele G, Tesch-Römer C, Thimm C, Tippelt R, Vanis KP, Wallter U, Wegner G, Zimmermann HP. Sechster Bericht zur Lage der älteren Generation in der Bundesrepublik Deutschland: Altersbilder in der Gesellschaft. Berlin: Dt. Bundestag, 2010. 293 S.
- Bitzer EM, Grobe T, Dörning H, Schwartz FW. Akut-stationäre Versorgung. In: Pfaff H, Neugebauer EAM, Glaeske G, Schrappe M. [Hrsg.]: Lehrbuch Versorgungsforschung. Systematik - Methodik - Anwendung; mit 19 Tabellen. 1. Aufl. Stuttgart: Schattauer, 2011. S.115-121
- Bitzer EM, Grobe TG, Neusser S, Schneider A, Dörning H, Schwartz FW. BARMER GEK Report Krankenhaus 2010: Schwerpunktthema: Trends in der Endoprothetik des Hüft- und Kniegelenks. St. Augustin: Asgard-Verl, 2010. 277 S. (Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse; 3)
- Bitzer Eva Maria. Versorgungsforschung aus Public Health Perspektive: Forschungsansätze mit patientennahen Ergebnisparametern und Routinedaten von Krankenkassen. Hamburg: Kovac, 2010. XI, 198 S. (Schriftenreihe Gesundheitsmanagement und Medizinökonomie)
- Bramesfeld A, Wismar M. Das dritte Standbein der Psychiatriereform. In: Elgeti H, Albers M. [Hrsg.]: Hart am Wind - welchen Kurs nimmt die Sozialpsychiatrie?; eine Standortbestimmung der Sozialpsychiatrischen Dienste in Deutschland; Sonderbd. für die Teilnehmer an der Fachtagung „Segel setzen!“ zur Zukunft der Sozialpsychiatrischen Dienste in Deutschland vom 8. bis 10. Juli 2010 in der Medizinischen Hochschule Hannover. Bonn: Psychiatrie-Verl, 2010. S.234-251
- Buser K, Amelung VE, Schneider N. Interviews mit Gemeindepastoren zur Versorgung von Patienten am Lebensende: eine explorative Studie. In: Burbach C. [Hrsg.]: ... bis an die Grenze. Hospizarbeit und Palliative Care. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht, 2010. S.153-164 (Edition Wege zum Menschen)
- Dierks ML. Wingwave en el Banco de ensayo de la ciencia: Transformar el miedo a una actuación en placer de actuación? In: Besser-Siegmund C, Siegmund H. [Hrsg.]: Coaching Wingwave. Barcelona: Rigden Ed., 2010. S.155-163
- Dierks ML. Wingwave auf dem Prüfstand der Wissenschaft: Auftrittsstress in Auftrittsfreude umwandeln? In: Besser-Siegmund C, Siegmund H. [Hrsg.]: Wingwave-Coaching: wie der Flügelschlag eines Schmetterlings. Paderborn: Junfermann, 2010. S.137-142
- Dierks ML, Nitschke P. Beruflicher Verbleib von Absolventen: Ergebnisse einer Online-Absolvent/innenbefragung. In: Gesundheit Berlin-Brandenburg eV. [Hrsg.]: 15. Kongress Armut und Gesundheit: 4./5. Dezember 2009 in Berlin; Dokumentation 15. Kongress Armut und Gesundheit, Gesundheit für alle - Ethik im Spannungsfeld. Berlin: Gesundheit Berlin-Brandenburg, 2010. S.1
- Dierks ML, Seidel G. Das Patientenrecht - gut zu wissen. In: Dierks ML, Seidel G. [Hrsg.]: Vom Scheitel bis zur Sohle: eine Bildungsreise durch den Körper. 1. Aufl. Hannover: Madsack Suppl., 2010. S.4-11 (Patienten-Universität; Bd. 1)
- Dörning H, Schneider A, Walter U. Jugendliche im Spiegel des Versorgungsgeschehens: Analyse der Routinedaten der KKH-Allianz für die Altersgruppe der 12- bis 21-Jährigen. In: KKH-Allianz, Medizinische Hochschule Hannover. [Hrsg.]: Gesund jung?! Herausforderung Prävention und Gesundheitsförderung bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Berlin: Springer, 2011. S.61-94 (Weißbuch Prävention; 2010/11)
- Dreier M, Borutta B, Stahmeyer J, Krauth C, Walter U. Vergleich von Bewertungsinstrumenten für die Studienqualität von Primär- und Sekundärstudien zur Verwendung für HTA-Berichte im deutschsprachigen Raum. Köln: DIMDI, 2010. 160 S. (HTA-Bericht; 102)
- Gorenoi V, Schönermark MP, Hagen A. Infektionsschutz in der Knieendoprothetik. Köln: DIMDI, 2010. 74 S. (HTA-Bericht; 104)
- Grobe TG, Dörning H, Schwartz FW. Barmer GEK-Arztreport. St. Augustin: Asgard-Verl., 2010. 269 S. (Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse; 1)
- Hagen A, Gorenoi V, Schönermark MP. Spezifische Immuntherapie (SIT) zur Behandlung der allergischen Rhinitis. Köln: DIMDI, 2010. 86 S. (HTA-Bericht; 96)

- Hirschberg I. Bewertung und Wirkung von evidenzbasierten Gesundheitsinformationen - die Perspektive der Nutzer. München: GRIN-Verl., 2010. 105 S. (Patientenorientierung und Gesundheitskompetenz Patientenuniversität an der Medizinischen Hochschule Hannover, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung; Bd. 1)
- Janus K, Amelung VE, Baker LC, Gaitanides M, Rundall TG, Schwartz FW. Sind amerikanische Ärzte zufriedener? - Ergebnisse einer internationalen Studie unter Ärzten an Universitätskliniken. In: Schwartz FW, Angerer P. [Hrsg.]: Arbeitsbedingungen und Befinden von Ärztinnen und Ärzten. Befunde und Interventionen; [Kommunikation, persönliche Ressourcen, Arbeitsbedingungen, ökonomische Rahmenbedingungen; ... Symposium "Arbeitsbedingungen und Befinden von Ärztinnen und Ärzten - Befunde und Intervention" am 10. Februar 2009 in Berlin]; mit 91 Tabellen. Köln: Dt. Ärzte-Verl., 2010. S.219-234 (Report Versorgungsforschung; 2)
- Krauth C. Gesundheitsökonomische Analyse der integrierten Versorgung. In: Deck Ruth. [Hrsg.]: Schnittstellen der medizinischen Rehabilitation. Lage: Jacobs, 2010. S.47-59 (Rehabilitationsforschung)
- Krauth C. Health Economic Analysis of Screening. In: Bootz Fr. [Hrsg.]: Early detection of diseases of the head and neck. Mönchengladbach: Rheinware-Verl, 2010. S.169-194 (Current topics in otorhinolaryngology - head and neck surgery; 7)
- Krauth C, Mühlbacher A, Amelung VE. Gesundheitsbezogene Lebensqualität. In: Gabler-Verl. [Hrsg.]: Gabler Wirtschaftslexikon. 17., komplett aktualisierte und erw. Aufl. Wiesbaden: Gabler, 2010. S.1268-1269
- Krauth C, Mühlbacher A, Amelung VE. Gesundheitsökonomische Evaluation. In: Gabler-Verl. [Hrsg.]: Gabler Wirtschaftslexikon. 17., komplett aktualisierte und erw. Aufl. Wiesbaden: Gabler, 2010. S.1269-1275
- Liersch S, Sterdt E, Bisson S, Henze V, Krauth C, Röhl M, Walter U. Relevanz täglichen Schulsports in der Grundschule für SchülerInnen mit erhöhten Risikofaktoren. In: Gesundheit Berlin-Brandenburg eV. [Hrsg.]: 15. Kongress Armut und Gesundheit: 4./5. Dezember 2009 in Berlin; Dokumentation 15. Kongress Armut und Gesundheit, Gesundheit für alle - Ethik im Spannungsfeld. Berlin: Gesundheit Berlin-Brandenburg, 2010. S.1-6
- Liersch S, Walter U, Gerlich MG. Gesundheit, gesundheitliche Beeinträchtigungen und Ansätze der Prävention in der Lebensphase Adoleszenz und junges Erwachsenenalter. In: KKH-Allianz, Medizinische Hochschule Hannover. [Hrsg.]: Gesund jung?! Herausforderung Prävention und Gesundheitsförderung bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Berlin: Springer, 2011. S.31-59 (Weißbuch Prävention; 2010/11)
- Mosebach K, Schwartz FW, Walter U. Gesundheitspolitische Umsetzung von Prävention und Gesundheitsförderung. In: Hurrelmann K, Klotz T, Haisch J. [Hrsg.]: Lehrbuch Prävention und Gesundheitsförderung Lehrbuch Gesundheitswissenschaften. 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. Bern: Huber, 2010. S.369-381
- Mühlbacher A, Krauth C, Amelung VE. Qualität: EFQM, KTQ, QEP. In: Gabler-Verl. [Hrsg.]: Gabler Wirtschaftslexikon. 17., komplett aktualisierte und erw. Aufl. Wiesbaden: Gabler, 2010. S.2502-2505
- Oster P, Schneider N, Pfisterer M. Palliative Perspektive in der Geriatrie. In: Kruse A. [Hrsg.]: Leben im Alter. Eigen- und Mitverantwortlichkeit in Gesellschaft, Kultur und Politik. Heidelberg, Neckar: Akademische Verlagsgesellschaft AKA, 2010. S.295-299
- Picksack G, Lingner H, Dierks ML, Alz H. Zwischen Lehren und Erklären - Der Apotheker bei der Patientenuniversität. In: Landesinstitut für Gesundheit und Arbeit des Landes Nordrhein-Westfalen, Akademie für Öffentliches Gesundheitswesen. [Hrsg.]: Apotheken, Gesundheitsförderung und Gesundheitswissenschaften Public Health: Ergebnisse und Dokumentation einer Veranstaltung [vom Mai 2009] der Akademie für Öffentliches Gesundheitswesen (afög) und des Landesinstituts für Gesundheit und Arbeit des Landes Nordrhein-Westfalen (LIGA.NRW) sowie Ergebnisse einer Befragung von Gesundheitswissenschaftlerinnen und Gesundheitswissenschaftlern. Düsseldorf: LIGA.NRW, 2010. S.167-170 (LIGA.Fokus; 7)
- Plaumann M, Dubben S, Kliche T, Nöcker G, Walter U. Zusammenwirken für nachhaltige Prävention! Das BMBF-Kooperationsprojekt. In: Gesundheit Berlin-Brandenburg eV. [Hrsg.]: 15. Kongress Armut und Gesundheit: 4./5. Dezember 2009 in Berlin; Dokumentation 15. Kongress Armut und Gesundheit, Gesundheit für alle - Ethik im Spannungsfeld. Berlin: Gesundheit Berlin-Brandenburg, 2010. S.1-5
- Plaumann M, Walter U. Stand der Wissenschaft zur Rückengesundheit. In: Flothow A, Kempf HD, Kuhnt U, Lehmann G. [Hrsg.]: KdDR-Manual Neue Rückenschule: professionelle Kurskonzeption in Theorie und Praxis. 1. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2011. S.1-10
- Raspe H, Pfaff H, Härter M, Hart D, Koch-Gromus U, Schwartz FW, Siegrist J, Wittchen HU, Wissing F, DFG. Versorgungsforschung in Deutschland: Stand - Perspektiven - Förderung; Stellungnahme; Standpunkte. Weinheim: Wiley-VCH, 2010. 47 S. (Standpunkte / Deutsche Forschungsgemeinschaft)
- Schwartz FW. Zweite Ansprache. In: Walter U, Nöcker G. [Hrsg.]: Prävention im Fokus unterschiedlicher Perspektiven: Werkstattgespräche der BZgA mit Hochschulen. Köln: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, 2010. S.14-15 (Forschung für gesundheitliche Aufklärung; Bd. 37)
- Schwartz FW, Angerer P. Einführung. In: Schwartz FW, Angerer P. [Hrsg.]: Arbeitsbedingungen und Befinden von Ärztinnen und Ärzten. Befunde und Interventionen; [Kommunikation, persönliche Ressourcen, Arbeitsbedingungen, ökonomische Rahmenbedingungen; ... Symposium „Arbeitsbedingungen und Befinden von Ärztinnen und Ärzten - Befunde und Intervention“ am 10. Februar 2009 in Berlin]; mit 91 Tabellen. Köln: Dt. Ärzte-Verl., 2010. S.3-6 (Report Versorgungsforschung; 2)
- Thoma R, Klasen B, Amelung VE. Multimodale Schmerztherapie über ambulante Strukturen - das Algesiologikum. In: Amelung VE, Bergmann F, Hauth I, Jaleel E, Meier U, Reichmann H, Roth-Sackenheim C. [Hrsg.]: Innovative Konzepte im Versorgungsma-

nagement von ZNS-Patienten mit 100 Minuten Video-DVD unter Schirmherrschaft von BDN, BVDN, BVPD, BDK, DGSM und DGN; [Medienkombination]. Berlin: MWV- Med.-Wiss.-Verl.-Ges, 2010. S.177-188

Walter U. Gesundheitliche Beeinträchtigungen bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen - ein Expertengespräch zur aktuellen Situation und zu Perspektiven der Prävention. In: KKH-Allianz, Medizinische Hochschule Hannover. [Hrsg.]: *Gesund jung?! Herausforderung Prävention und Gesundheitsförderung bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen*. Berlin: Springer, 2011. S.217-227 (Weißbuch Prävention; 2010/11)

Walter U. Erste Ansprache. In: Walter U, Nöcker G. [Hrsg.]: *Prävention im Fokus unterschiedlicher Perspektiven: Werkstattgespräche der BZgA mit Hochschulen*. Köln: Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung, 2010. S.10-13 (Forschung für gesundheitliche Aufklärung; Bd. 37)

Walter U, Awa A, Plaumann M. Arbeitsplatzbezogener Stress und Burnout - Möglichkeiten und Grenzen einer Prävention. In: Schwartz FW, Angerer P. [Hrsg.]: *Arbeitsbedingungen und Befinden von Ärztinnen und Ärzten. Befunde und Interventionen; [Kommunikation, persönliche Ressourcen, Arbeitsbedingungen, ökonomische Rahmenbedingungen; ... Symposium „Arbeitsbedingungen und Befinden von Ärztinnen und Ärzten - Befunde und Intervention“ am 10. Februar 2009 in Berlin]*; mit 91 Tabellen. Köln: Dt. Ärzte-Verl., 2010. S.385-394 (Report Versorgungsforschung; 2)

Walter U, Liersch S, Gerlich MG. Erwachsenwerden: Aufbruch und Veränderung - eine Einführung. In: KKH-Allianz, Medizinische Hochschule Hannover. [Hrsg.]: *Gesund jung?! Herausforderung Prävention und Gesundheitsförderung bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen*. Berlin: Springer, 2011. S.3-11 (Weißbuch Prävention; 2010/11)

Walter U, Lux R. Prävention chronischer Krankheiten. In: Günster C, Klose J, Schmacke N. [Hrsg.]: *Schwerpunkt: Chronische Erkrankungen: mit 79 Tabellen*. 1. Aufl. Stuttgart: Schattauer, 2011. S.85-101 (Versorgungs-Report)

Walter U, Remmers H. Altersbilder in Medizin und Pflege. In: Kruse A. [Hrsg.]: *Leben im Alter. Eigen- und Mitverantwortlichkeit in Gesellschaft, Kultur und Politik*. Heidelberg, Neckar: Akademische Verlagsgesellschaft AKA, 2010. S.103-115

Zeef A, Salman R, Krauth C, Walter U, Machleidt W. Prävention bei Migranten am Beispiel der Sucht. In: Machleidt Wielant. [Hrsg.]: *Praxis der interkulturellen Psychiatrie und Psychotherapie: Migration und psychische Gesundheit*. München: Urban & Fischer in Elsevier, 2010. S.541-550

Herausgeberschaften

Amelung VE, Bergmann F, Hauth I, Jaleel E, Meier U, Reichmann H, Roth-Sackenheim C. [Hrsg.]: *Innovative Konzepte im Versorgungsmanagement von ZNS-Patienten*. Berlin: Med. Wiss. Verl.-Ges., 2010. XVIII, 206 S.: graph. Darst. + 1 DVD

Dierks ML, Seidel G. [Hrsg.]: *Ursachen und Lösungen: wenn der Körper nicht richtig funktioniert*. 1. Aufl. Hannover: Madsack Suppl., 2010. 120 S. (Patienten-Universität; Bd. 3)

Dierks ML, Seidel G. [Hrsg.]: *Ein komplexes System: so arbeiten unsere Organe zusammen*. 1. Aufl. Hannover: Madsack Suppl., 2010. 120 S. (Patienten-Universität; Bd. 2)

Dierks ML, Seidel G. [Hrsg.]: *Vom Scheitel bis zur Sohle: eine Bildungsreise durch den Körper*. 1. Aufl. Hannover: Madsack Suppl., 2010. 120 S. (Patienten-Universität; Bd. 1)

Walter U, KKH-Allianz. [Hrsg.]: *Gesund jung?! Herausforderung für die Prävention und Gesundheitsförderung bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen*. 1. Aufl. Berlin u.a.: Springer, 2011. X, 230 S. (Weißbuch Prävention)

Walter U, Nöcker G. [Hrsg.]: *Prävention im Fokus unterschiedlicher Perspektiven: Werkstattgespräche der BZgA mit Hochschulen*. Köln: Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung, 2010. 112 S. (Forschung für gesundheitliche Aufklärung; Bd. 37)

Abstracts

2010 wurden 45 Abstracts publiziert.

Promotionen

Bellmann Maren: *Internetportale für die Vermittlung zahnmedizinischer Leistungen - Motivationen, Nutzen und Tauglichkeit aus Patientensicht*.

Brückner Torben: *Palliative Care for older people - exploring the views of doctors and nurses from different fields in Germany*.

Dintsios Charalobos-Markos: *Economic evaluation of early monotherapy versus delayed monotherapy or combination therapy in patients with acute hepatitis C in Germany*.

Rautmann Michael: *Auswirkungen gesundheitspolitischer Veränderungen auf das Patientenverhalten im Bereich zahnärztlicher Prophylaxe im Jahr 2004*.

Magister

Sterdt Elena: *Was motiviert Kinder und Jugendliche körperlich-sportlich aktiv zu werden? Eine systematische Literaturanalyse zu Korrelaten körperlich-sportlicher Aktivität im Kindes- und Jugendalter*.

Master

Bader Michael: *Qualitätsmanagement in der Notfallaufnahme in einem Krankenhaus der Maximalversorgung*.

Baumgart Julia: *Wie Ärzte den informierten Patienten in der Praxis erleben - Erfahrungen, Bewertungs- und Handlungsmuster niedergelassener Mediziner im Umgang mit vorinformierten Patienten - Ergebnisse einer qualitativen Befragung*.

Büchtermann Dorothea: *Inzidenz von depressiven Erkrankungen bei Hochaltrigen - Systematischer Review und Auswertung einer Langzeitstudie*.

Kötter Thomas: *Leitlinienbasierte Extraktion von Qualitätsindikatoren*.

Krabbe Christine: *Prädiktion von Typ-2-Diabetes Mellitus durch Diabetes Risiko Scores - Study of Health in Pomerania (SHIP)*.

Krenz Sandra: Eine gesundheitsfördernde Schule für alle - Chancengleichheit und Teilhabe von Grundschulkindern mit Behinderung - eine qualitative Analyse über Herausforderungen und Umsetzungsmöglichkeiten aus Sicht von Schulleitern.

Kriek Manuela: Variation und Einflussfaktoren der regionalen Inzidenzraten sporadischer Salmonellosen in Niedersachsen.

Maier Oliver: Ist die Öffnung für osteuropäische Arbeitskräfte eine zukunftsweisende Strategie für ambulante Pflegedienst in Deutschland!

Mies Sascha: Entwicklungspotentiale von Wahltarifen im Wettbewerbsumfeld der gesetzlichen Krankenversicherung - eine Studie mit der Barmer GEK.

Müller-Wahl Britta: Evaluation von Qualitätsberichten aus dem Bereich privater Rehabilitationskliniken.

Schüler Elisabeth: Kann die Wissenschaft von der Praxis getragen werden? Ein Vergleich der Implementierung und Wirksamkeit verschiedener Präventionsprogramme zu Essstörungen in Thüringen.

Schulze Hendrik: Das Werteversprechen eines zertifizierten Behandlungszentrums - eine kritische Analyse am Beispiel eines Lungenkrebszentrums.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Walter, Ulla (Prof. Dr.): Mitglied der Sachverständigenkommission für den 6. Altenbericht der Bundesregierung; Mitglied des Nationalen Krebsplans des Bundesministeriums für Gesundheit; Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA); Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Landesvereinigung für Gesundheit und Akademie für Sozialmedizin Niedersachsen e.V.; Mitglied des Beirats des AOK-Instituts für Gesundheitsconsulting; Geschäftsführendes Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSM); Mitglied der Kommission „Gesund älter werden / Gesundheitsziele.de“; Reviewertätigkeiten: u.a. European Journal of Ageing, Das Gesundheitswesen, Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie, Deutsche Medizinische Wochenschrift, Bundesgesundheitsblatt.

Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr.): Gutachter für das Bundesministerium für Forschung und Technologie: Förderprogramm versorgungsnaher Forschung, chronische Krankheiten und Patientenorientierung; Mitglied des Nationalen Krebsplans des Bundesministeriums für Gesundheit, AG Patientenorientierung; Mitglied und Gutachter in der Akkreditierungsagentur für Studiengänge im Bereich Gesundheit und Soziales (AHPGS e.V.); Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Landesvereinigung für Gesundheit Niedersachsen e.V.; Mitglied des Evaluationsbeirates des Nationalen Gesundheitszielprozesses; Mitglied im wissenschaftlichen Beirat des Instituts für Public Health und Pflege, Universität Bremen Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der Bertelsmann Stiftung und der AOK zur Online-Arztsuche Reviewer Tätigkeit für: British Medical Journal, Journal of Public Health, European Journal of Public Health, Wiener Medizinische Wochenschrift, Swiss National Science Foundation, Bundesgesundheitsblatt, Zeitschrift für Sozialreform.

Schneider, Nils (Prof. Dr. med. MPH): Mitglied der AG „Forschung und Entwicklung“ der Nationalen Charta zur Versorgung schwerst-

kranker und sterbender Menschen der Bundesärztekammer, Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin und des Hospiz- und Palliativverbandes; Mitglied einer Expertengruppe zur Entwicklung von Qualitätsindikatoren für hausärztliche Palliativversorgung beim AQUA-Institut, Göttingen; Mitglied der „International primary palliative care research group“; Advisory Board der Zeitschrift für Palliativmedizin. Reviewer Tätigkeit für: Journal of Public Health, European Journal of Public Health, BMC Palliative Care, Annals of Anatomy, Zeitschrift für Palliativmedizin, BMC Public Health und weitere Zeitschriften. Gutachter für den Förderpreis „Ambulante Palliativversorgung“ der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin. Lehrverantwortlicher für Sozialmedizin und stellvertretend für Medizin des Alterns und des alten Menschen. Erweiterung der Venia legendi auf Public Health und Allgemeinmedizin.

Amelung, Volker (Prof. Dr.): Mitglied des nationalen Krebsplans; Mitglied des Landesausschusses Ärzte und Krankenkassen Niedersachsen; Mitglied des Beirats der Zeitschrift Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement; Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der DxCG; Vorstandsvorsitzender Bundesverband Managed Care; TIAS Business School Fellow; FP-7 Evaluation für die Europäische Kommission; Gründungsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Gesundheitsökonomie.

Schönermark, Matthias (Prof. Dr.): Mitglied des NeuroLeadership Institute; Mitglied des Kuratoriums des Zentrums für biomedizinische Technik und Innovation e.V. (BiomeTI e.V.); Vorsitzender des Promotionsausschusses, Zentrum für Öffentliche Gesundheitspflege der MHH.

Krauth, Christian (PD Dr.): Sprecher der AG „Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation“ (AG MEG) der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSM); Mitglied einer gesundheitsökonomischen Arbeitsgruppe beim Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); Mitglied der International Economic Modelling Working Group (SAFE Network) (Koordination University of Warwick); Mitglied des Rehabilitationswissenschaftlichen Forschungsverbundes Niedersachsen - Bremen; Mitglied des Kompetenznetzes Hepatitis (Hep-Net); Mitglied des Kompetenznetzes Hepatitis (Hep-Net); Reviewer Tätigkeit für: PharmacoEconomics, International Journal of Public Health, European Journal of Health Economics, Das Gesundheitswesen, Die Rehabilitation und andere Zeitschriften.

Institut für Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin

■ Direktor: Prof. Dr. Brigitte Lohff

Tel.: 0511 / 532-4277 • E-Mail: lohff.brigitte@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/medizingeschichte.html

Forschungsprofil

Geschichte der Medizin

Der Forschungsschwerpunkt Geschichte fokussiert auf die historische Rekonstruktion von aktuellen medizinischen Forschungsfragen, -konzepten und -problemen. Der spezielle Forschungsschwerpunkt Vorgeschichte und Geschichte der Medizin in der Zeit des Nationalsozialismus wird im Bereich der Universitätsmedizin, der Publikationsgeschichte sowie des theoretischen und praktischen Einflusses des öffentlichen Gesundheitswesens in unterschiedlichen Facetten thematisiert. Die Geschichte der Medizinhistoriographie und die Mentalitätsgeschichte im Spiegel medizinischer Zeitschriften sind ein weiterer Schwerpunkte der Abteilung. Das Institut kooperiert mit und berät zudem im Rahmen von Dissertationsprojekten Abteilungen und Kliniken der MHH hinsichtlich biographischer, ideen- und institutionengeschichtlicher Bezüge.

Ethik in der Medizin

Der Forschungsschwerpunkt Medizinethik befasst sich mit der Analyse von moralischen Grundlagen und ethisch-praktischen Herausforderungen in Medizin und Gesundheitswesen. Die Forschung verfolgt sowohl deskriptive als auch normative Zielsetzungen. Neben der Moralrekonstruktion (empirisch) und Moralbegründung (normativ) wird auch die Moralvermittlung, also Ethik im Kontext von Lehre und Beratungstätigkeiten, wissenschaftlich untersucht. Das Methodenspektrum umfasst daher sowohl empirische als auch analytisch-reflexive Herangehensweisen, die den empirischen Sozialwissenschaften, der analytischen Philosophie, der historisch-kritischen Methode, der Psychologie und der Pädagogik entlehnt sind. Zum Gegenstandsbereich medizinethischer Forschung am Institut zählen die Klinische Ethik, Public Health Ethik und Forschungsethik.

Philosophie der Medizin

Philosophische Einflüsse auf die Medizin werden auf ihre Bedeutung für eine erkenntnistheoretische Begründung der gegenwärtigen wie auch der vergangenen Medizinkonzepte und speziell in der Grundlagenforschung hin untersucht. Diese werden z.B. anhand von Fragen nach dem Organismuskonzept in verschiedenen Epochen näher beleuchtet und auf ihren Einfluss auf die Entwicklung der experimentellen Forschung in der Medizin, der Krankheits- und Gesundheitsvorstellungen näher untersucht. Untersuchungen zum Fortschrittsbegriff der Medizin oder Leibniz' Einfluss auf die Ideen von Public Health sowie Aspekte der Gender medicine sind Teil dieser erkenntnistheoretischen Überlegungen. Zentrale Kategorien ärztlichen Denkens und Handelns werden mit philosophischen Mitteln untersucht. Dazu zählen Begriffe wie Diagnose, Indikation, Prognose und Evidenz.

Forschungsprojekte

Behinderung als gesellschaftliche Herausforderung. Die Integration von gliedmaßenamputierten Kriegsversehrten und deren Einfluss auf die Akzeptanz von Behinderung in der Nachkriegszeit und der frühen Bundesrepublik

In der Zeit nach dem Zweiten Weltkrieg gab es in Deutschland etwa 1,5 Millionen Kriegsversehrte. Unter ihnen waren die meisten Soldaten, die bei Kampfhandlungen Verwundungen erlitten hatten, in deren Folge Gliedmaßen amputiert

werden mussten. Aufgrund der Fortschritte der Chirurgie seit Beginn des 20. Jahrhunderts gab es nach dem Ersten, vor allem aber zum Ende des Zweiten Weltkriegs mehr Kriegsversehrte mit schweren Körperbehinderungen als je zuvor. Sie prägten die öffentliche Wahrnehmung von Körperbehinderung. Gleichzeitig musste sich diese Behindertengruppe besonders dem gesellschaftlichen Druck von erfolgreicher Rehabilitation und arbeitsmarktpolitischer Integration stellen.[1]

Die Kriegsversehrten, deren Verwundung bereits aus dem Ersten Weltkrieg stammte, stellten eine ältere, aber zahlenmäßig nicht geringe Gruppe innerhalb der Amputierten dar. Sie hatten in den 1920er Jahren den Boom von Orthopädie und Prothesentechnik, verbunden mit Utopien der funktionalen Verbindung von menschlichen Körpern und Maschinen, miterlebt.[2] In der Zeit des Nationalsozialismus war es für sie wichtig gewesen, sich gegenüber Menschen mit angeborenen und geistigen Behinderungen abzugrenzen, um einer Verfolgung durch rassenhygienische Maßnahmen zu entgehen. Die nationalsozialistische Ideologie propagierte gleichzeitig das Körperbild des leistungsstarken, gesunden „Volksgenossen“. Nicht zuletzt verunsicherte die Euthanasiediskussion vor allem nach 1939 Soldaten, die fürchteten, im Falle einer Verwundung und daraus resultierenden Behinderung selbst potenzielle Opfer des Kranken- und Behindertenmordes zu werden. Der so auf die Gliedmaßengeschädigten ausgeübte hohe Druck, nach außen hin körperlich intakt und leistungsfähig zu erscheinen, hat deren Integration in die Gesellschaft verstärkt und für die Zeit nach dem Zweiten Weltkrieg hohe Standards gesetzt. Gliedmaßengeschädigte Körperbehinderte sollten und wollten in der Regel als vollständig und unversehrt erscheinen.[3] Die Folge war ein Negieren der Behinderung. Unter den gesellschaftlichen Bedingungen des „Wirtschaftswunders“ wurde bei der Integration in die Zivilgesellschaft besonders auf Merkmale wie Arbeits- und Erwerbsfähigkeit als Ausdruck von Männlichkeit und Selbständigkeit fokussiert.[4] Eine wichtige volkswirtschaftliche und gesellschaftliche Motivation für die Integration war es, die massenhafte Versorgung von Kriegsinvaliden durch Renten- und Fürsorgekassen zu vermeiden. Wie problematisch diese Anforderungen für die Betroffenen waren, zeigen erste Analysen von Selbstzeugnissen. Oft ging die körperliche Versehrtheit mit psychischer Traumatisierung einher, die es den Amputierten erschwerte, sich mit einem neuen Körpergefühl einer aufwendigen prothetischen Versorgung, verbunden mit weiteren chirurgischen Maßnahmen, zu unterziehen.[5]

Die Ambivalenz im gesellschaftlichen Umgang mit schwerer Körperbehinderung ist in Deutschland bis heute wirksam und erhält in neuerer Zeit besonders durch die Folgen des Kriegseinsatzes der Bundeswehr eine aktuelle Bedeutung. Der Einsatz von Bundeswehrsoldaten im Krieg in Afghanistan führt in Deutschland erstmals seit Ende des Zweiten Weltkriegs zur Konfrontation der Gesellschaft mit körperlichen Behinderungen, beispielsweise durch Amputationen von Gliedmaßen, infolge von schweren Verletzungen durch Kampfhandlungen. Im Gegensatz zu den Patienten, bei denen heute am häufigsten Gliedmaßenamputationen vorgenommen werden (aufgrund von Gefäßverschluss oder Sarkomen), gibt es für die jungen Soldaten im Vorfeld der Amputation keine Möglichkeit der individuellen Auseinandersetzung mit der Problematik. Einige lehnen in Patientenverfügungen eine chirurgische Versorgung, die multiple Amputationen zur Folge haben kann, ab. Dieser Umstand verdeutlicht bei dieser Gruppe von Amputierten bzw. von Amputation Bedrohten große Schwierigkeiten mit coping and compliance. Es verweist gleichzeitig auf eine starke Ambivalenz der Gesellschaft in Bezug auf Behinderte und Behinderungen. Einerseits soll die Gesellschaft toleranter und offener für Menschen mit Behinderungen werden. Andererseits erscheint es für Menschen, die sich selbst als jung und gesund wahrnehmen, nicht vorstellbar, ein sinnvolles Leben nach einer Amputation zu führen.

Die Geschichte von Körperbehinderten und Behinderungen ist ein in Deutschland noch wenig untersuchtes Forschungsfeld. Erst in den letzten Jahren haben sich die disability studies etabliert. In ihrem Forschungsinteresse orientieren sich diese jedoch meist an soziologischen und kulturwissenschaftlichen Fragestellungen und untersuchen Behinderungen in einem soziokulturellen Kontext. Körperbehinderungen werden von den disability studies in erster Linie als Konstrukt der Gesellschaft gesehen, weniger als objektiv und faktisch vorhandene körperliche Einschränkung. Diese Perspektive der Betroffenen als Homo patiens[6] wird in der aktuellen medizinhistorischen Forschung zunehmend thematisiert.

Medizinhistoriker haben sich mit dem Thema bisher aus der Perspektive des Experten befasst, insbesondere des

Chirurgen oder Orthopäden, der die Behandlung von Amputierten als Teil der Geschichte der eigenen Profession auffasst.[7] Deshalb ist die Geschichte von Kriegsversehrten in der Bundesrepublik, deren chirurgische, orthopädische und prothetische Versorgung sowie deren Wiedereingliederung in die Gesellschaft in körper- und erfahrungshistorischer Sicht ein weitgehendes Desiderat der Forschung.

Mit unserem Forschungsprojekt soll zwischen beiden Polen eine Brücke geschlagen werden. Im Blickfeld unserer Untersuchung stehen die Betroffenen mit ihren körperlichen Einschränkungen, ihr Selbstbild und ihre Reaktionen auf die Erwartungen der Gesellschaft an sie. Gerade bei Soldaten mit Amputationen infolge von Verwundungen bei Kampfeinsätzen sind Aspekte/Kategorien wie Ehre und eine von dem Amputierten empfundene, besondere Verantwortlichkeit der Gesellschaft ihnen gegenüber in die Diskussion mit einzubeziehen. Die Kriegsversehrten der 1940er Jahre haben sich freiwillig oder als Wehrpflichtige als Angehörige von Wehrmacht, Polizei, SS oder Einsatzgruppen an einem Krieg beteiligt, der retrospektiv als militärische Aggression international verurteilt wurde.

Als wichtige Quellen, die die Selbstwahrnehmung der Betroffenen widerspiegeln, sollen Tagebuchaufzeichnungen, Briefwechsel, Patientenakten, Akten von Selbsthilfeorganisationen, Renten- und Invalidenversicherungen und Versorgungsämtern sowie Archive von Firmen der Orthopädietechnik ausgewertet werden.

Ausgehend von diesen Befunden soll der Zusammenhang zwischen gesellschaftlichen Konzepten zur Integration von Menschen mit Behinderungen und der Wahrnehmung von körperlicher Behinderung in der deutschen Bevölkerung näher untersucht werden. In einem ersten Schritt fokussiert die Untersuchung die Zeitspanne der Nachkriegszeit und der frühen 1950er Jahre, um die in dieser Zeit gemachten gesellschaftlichen Erfahrungen im Umgang mit Kriegsfolgen im Bereich Körperbehinderung zu rekapitulieren. Dabei steht die Frage im Mittelpunkt, inwieweit die damaligen Konzepte und Maßnahmen zur Integration von gliedmaßengeschädigten Körperbehinderten geeignet waren, die gesellschaftliche Akzeptanz von Behinderung zu verbessern. Das Forschungskonzept verfolgt einen mentalitätsgeschichtlichen Ansatz.

[1] Bösl E. Praktiken der Normalisierung. Zur Geschichte der Behindertenpolitik in der Bundesrepublik Deutschland, Bielefeld: Transkript; 2009; Bösl E. Integration durch Arbeit? Westdeutsche Behindertenpolitik unter dem Primat der Erwerbsarbeit 1949-1974. *Traverse. Zeitschrift für Geschichte* 3(2006): 113-124.

[2] Kienitz S. Beschädigte Helden. Kriegsinvalidität und Körperbilder 1914-1923, Paderborn: Ferdinand Schöningh; 2008.

[3] Möhring M. Kriegsversehrte Körper. Zur Bedeutung der Sichtbarkeit von Behinderung. In: Waldschmidt A, Schneider W. *Disability Studies, Kulturosoziologie und Soziologie der Behinderung. Erkundungen in einem neuen Forschungsfeld.* Bielefeld: Transkript; 2007. 175-197.

[4] Biess F. Männer des Wiederaufbaus - Wiederaufbau der Männer. Kriegsheimkehrer in Ost- und Westdeutschland, 1945-1955. In: Hagemann K, Schüler-Springorum, S. *Heimat-Front. Militär und Geschlechterverhältnisse im Zeitalter der Weltkriege.* Frankfurt/New York: Campus; 1999. 345-365. Rudloff W. Im Schatten des Wirtschaftswunders. Soziale Probleme, Randgruppen und Subkulturen. In: Schlemmer T, Woller H. *Gesellschaft im Wandel. 1949 bis 1973.* München: Oldenbourg; 2002. 348-467.

[5] Goltermann S. Die Gesellschaft der Überlebenden. Deutsche Kriegsheimkehrer und ihre Gewalterfahrung in Zweiten Weltkrieg. München: Deutsche Verlagsanstalt; 2009. Lettenbaur W, Karwarth K K. *Wegweiser für Versehrte unter Berücksichtigung für Arm- und Bein-Amputierte.* Seelze/Hannover: Wisco; 1950.

[6] Stolberg, Michael. *Homo patiens. Körper- und Krankheitserfahrung in der Frühen Neuzeit.* Köln/Weimar: Böhlau; 2003.

[7] Rauschmann M A, Fuschhüller G, Thomann K-D. Die Krukenberg- und Sauerbruch-Kineplastik. Eine historische Darstellung der Versorgungsart unter Berücksichtigung klinischer Nachuntersuchungen. In: Zichner L, Rauschmann M A, Thomann K-D. *Geschichte konservativer Verfahren an den Bewegungsorganen.* Darmstadt: Steinkopff; 2001; 161-176. Wetz H H. Zur Geschichte der Armprothetik. In: Zichner L, Rauschmann M A, Thomann K-D. *Geschichte operativer Verfahren an den Bewegungsorganen.* Darmstadt: Steinkopff; 2000; 153-175.

■ Projektleitung: Wolters, Christine (Dr. rer. biol. hum, MA), Lohff, Brigitte (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: HiLF MHH

Weitere Forschungsprojekte

Internationale, interdisziplinäre Klausurwoche für Nachwuchswissenschaftler zu „Public Health Ethics. Scientific methods, foundational concepts, and case analyses“

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.), Hirschberg, Irene (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Marckmann, Georg (Prof. Dr. med., MPH), Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin, Ludwig-Maximilians-Universität München; Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Ethics Guide (Methods for a systematic integration of disease-specific ethical issues in clinical practice guidelines)

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.), Schmidhuber, Martina (Dr. phil.), Mertz, Marcel (MA), Knüppel, Hannes (cand. MPH); Kooperationspartner: AWMF, ÄZQ; Förderung: DFG

Aktualisierung und Vertiefung der Empfehlungen zur Antragstellung und Begutachtung klinischer Studien durch Ethik-Kommissionen (AVEEK)

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.), Mertz, Marcel (MA), Hoppe, Nils (Dr. jur.); Kooperationspartner: Raspe, Heiner (Prof. Dr.), Universität zu Lübeck, Taupitz, Jochen (Prof. Dr.), Universität Mannheim; Förderung: BMBF

„Politik“ in deutschen und britischen medizinischen Fachjournals im 20. Jahrhundert

■ Projektleitung: Stöckel, Sigrid (Dr. phil., M.P.H.), Lohff, Brigitte (Prof. Dr.), Lisner, Wiebke (Dr. phil.), Pollmeier, Heiko (Dr. phil.); Förderung: DFG

Forschungsethik und Public Health Ethik

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.) Neitzke, Gerald (Dr. med.), Hirschberg, Irene (Dr. med., MPH), Reimann, Swantje (Dipl.-Psych.), Knüppel, Hannes (cand. MPH), Schmidhuber, Martina (Dr. phil.), Mertz, Marcel (MA), Hoppe, Nils (Dr. jur.); Kooperationspartner: LMU München; National Institutes of Health (NIH), Bethesda, USA; King's College London, Universität zu Lübeck, Deutsches Netzwerk Evidenz-basierte Medizin (DNEbM), Universität Tübingen, Université de Libreville & Albert Schweitzer Krankenhaus (Lambaréné, Gabun)

Gender Medicine

■ Projektleitung: Lohff, Brigitte (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Rieder, A. (Prof. Dr.), Institut für Sozialmedizin, Medizinische Universität Wien, Lesinski-Schiedat, Anke (Prof. Dr. med.), Hörzentrum MHH

Geschichte des Öffentlichen Gesundheitswesens

■ Projektleitung: Projektleitung: Stöckel, Sigrid (Dr. phil., MPH), Lohff, Brigitte (Prof. Dr. rer. nat.), Hirschberg, Irene (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Humboldt Universität Berlin, Arbeitsschwerpunkt Zeitgeschichte der Medizin

Klinische Ethik und Ethikberatung

■ Projektleitung: Projektleitung: Neitzke, Gerald (Dr. med.), Hirschberg, Irene (Dr. med., MPH), Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Kooperationspartner: European Clinical Ethics Network (ECEN), National Institutes of Health (NIH), Bethesda, USA, Université de Genève; Ruhr-Universität Bochum

Medizin im Nationalsozialismus

■ Projektleitung: Lohff, Brigitte (Prof. Dr. rer. nat.), Mitarbeiter: Stöckel, Sigrid (Dr. phil., MPH), Wolters, Christine (Dr. rer. biol. hum., MA)

Originalpublikationen

Dörries A, Simon A, Neitzke G, Vollmann J. Implementing clinical ethics in German hospitals: content, didactics and evaluation of a nationwide postgraduate training programme. *J Med Ethics* 2010;36(12):721-726

Gahl K, Neitzke G. Medizinische Indikation zwischen Standardisierung und Individualisierung: Workshop des Zentrums für Gesundheitsethik an der Evangel. Akademie Loccum in Kooperation mit dem Zentrum für Medizinrecht der Universität Göttingen, 12.-13. November 2009. *Ethik in der Medizin* 2010;22(2):161-163

Neitzke G. Zur Bedeutung von Leitlinien zum Umgang mit Sedierung am Lebensende. *Schmerz* 2010;24(4):355-357

Neitzke G, Oehmichen F, Schliep HJ, Würdehoff D. Sedierung am Lebensende: Empfehlungen der AG Ethik am Lebensende in der Akademie für Ethik in der Medizin (AEM). *Ethik in der Medizin* 2010;22(2):139-147

Neitzke G, Oehmichen F, Schliep HJ, Würdehoff D. Sedierung am Lebensende. *Onkologie* 2010;16(8):789-794

Pfennig A, Kopp I, Strech D, Bauer M. Das Konzept der Entwicklung von S3-Leitlinien: Mehrwert gegenüber üblichen Standards, Problembereiche und Lösungsansätze. *Nervenarzt* 2010;81(9):1079-1084

Reimann S, Strech D. The representation of patient experience and satisfaction in physician rating sites. A criteria-based analysis of English- and German-language sites. *BMC Health Serv Res* 2010;10(1):332

Strech D. Priorisierung und Rationierung am Krankenbett: eine Diskussion empirischer Studien. *Onkologie* 2011;34(Suppl. 1):16-19

Strech D. How factual do we want the facts? Criteria for a critical appraisal of empirical research for use in ethics. *J Med Ethics* 2010;36(4):222-225

Strech D. Werturteile in der Evidenzanalyse. Meist intransparent, oft konfliktbehaftet, nie vermeidbar. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitsw* 2010;104(3):168-176

Strech D. Arztbewertungsportale aus ethischer Perspektive. Eine orientierende Analyse. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitsw* 2010;104(8-9):674-681

Strech D. Zur Ethik einer restriktiven Regulierung der Studienregistrierung. *Ethik in der Medizin* 2010;DOI: 10.1007/s00481-010-0071-2

Strech D, Hurst S, Danis M. The role of ethics committees and ethics consultation in allocation decisions: a 4-stage process. *Med Care* 2010;48(9):821-826

Strech D, Marckmann G. Wird in deutschen Kliniken rationiert oder nicht? Wie genau wir es wissen und warum es nicht die wichtigste Frage sein sollte. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135(30):1498-1502

Zeckey C, Vanin N, Neitzke G, Mommsen P, Bachmann S, Frink

M, Wilhelmi M, Krettek C, Hildebrand F. Zeugen Jehovas und Schwerverletzung mit drohender Hämorrhagie: Wie komplex ist die Behandlung? *Chirurg* 2010;DOI: 10.1007/s00104-010-1999-y

Buchbeiträge, Monografien

Hirschberg I. Bewertung und Wirkung von evidenzbasierten Gesundheitsinformationen - die Perspektive der Nutzer. München: GRIN-Verl., 2010. 105 S. (Patientenorientierung und Gesundheitskompetenz Patientenuniversität an der Medizinischen Hochschule Hannover, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung; Bd. 1)

Hirschberg I, Strech D. Public Health: eine Einführung zur Theorie und Praxis der Disziplin. In: Marckmann G, Strech D. [Hrsg.]: *Ethik im Gesundheitswesen; HealthCareEthics*; Bd. 1. Münster: LIT-Verl., 2010. S.15-42

Marckmann G, Strech D. Konzeptionelle Grundlagen einer Public Health Ethik. In: Marckmann G, Strech D. [Hrsg.]: *Ethik im Gesundheitswesen; HealthCareEthics*; Bd. 1. Münster: LIT-Verl., 2010. S.43-65

Neitzke G. Aufgaben und Modelle von Klinischer Ethikberatung. In: Dörries A, Neitzke G, Simon A, Vollmann J. [Hrsg.]: *Klinische Ethikberatung: ein Praxisbuch*. 2. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Kohlhammer, 2010. S.56-73

Neitzke G. Beispiel einer ethischen Falldiskussion: „Transkription“ mit Kommentaren. In: Dörries A, Neitzke G, Simon A, Vollmann J. [Hrsg.]: *Klinische Ethikberatung: ein Praxisbuch*. 2. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Kohlhammer, 2010. S.99-108

Neitzke G. Beispiel einer Implementierung (Universitätsklinikum). In: Dörries A, Neitzke G, Simon A, Vollmann J. [Hrsg.]: *Klinische Ethikberatung: ein Praxisbuch*. 2. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Kohlhammer, 2010. S.134-141

Neitzke G. Wunsch nach Spätabbruch der Schwangerschaft bei Trisomie 21 und fetalem Herzfehler. Kommentar. In: Frewer Andreas, Bruns Florian, Rascher Wolfgang. [Hrsg.]: *Hoffnung und Verantwortung: Herausforderungen für die Medizin*. Würzburg: Königshausen & Neumann, 2010. S.283-288 (Jahrbuch Ethik in der Klinik; 3)

Neitzke G. Ethikberatung in der Intensivmedizin. In: Eckart J, Forst H, Briegel J. [Hrsg.]: *Intensivmedizin: Compendium und Repetitorium zur interdisziplinären Fort- und Weiterbildung*. Landsberg: Ecomed Medizin, Verl.-Gruppe Hüthig Jehle Rehm, 2010. S.1-11

Simon A, Neitzke G. Medizinethische Aspekte der Klinischen Ethikberatung. In: Dörries A, Neitzke G, Simon A, Vollmann J. [Hrsg.]: *Klinische Ethikberatung: ein Praxisbuch für Krankenhäuser und Einrichtungen der Altenpflege*. 2., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Kohlhammer, 2010. S.22-38

Stöckel S. Körper, Krankheit und Gesundheit im medi(k)alen Raum britischer und deutscher medizinischer Wochenschriften (1919-1948). In: Eschenbruch Nicholas. [Hrsg.]: *Medikale Räume:*

zur Interdependenz von Raum, Körper, Krankheit und Gesundheit.
Bielefeld: transcript-Verl., 2010. S.133-139 (KörperKulturen)

Strech D. Clinical ethics consultation and bedside rationing. In: Schildmann Jan. [Hrsg.]: Clinical ethics consultation: theories and methods, implementation, evaluation. Farnham, Surrey, UK u.a.: Ashgate Publ., 2010. S.161-173 (Medical law and ethics)

Strech D. Analyse und Kritik der medizin-ethischen Diskussion zur Präimplantationsdiagnostik. München: GRIN-Verl., 2010. 168 S.

Strech D. Wann ist Krebsfrüherkennung „gute“ Medizin? München: GRIN-Verl, 2010. 76 S.

Herausgeberschaften

Dörries A, Neitzke G, Simon A, Vollmann J. [Hrsg.]: Klinische Ethikberatung: ein Praxisbuch. 2. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Kohlhammer, 2010. 226 S.

Strech D, Marckmann G. [Hrsg.]: Public Health Ethik. Münster: LIT-Verl., 2010. 256 S. (Ethik im Gesundheitswesen / HealthCareEthics; Bd. 1)

Abstracts

2010 wurden 30 Abstracts publiziert.

Promotionen

Fournaris, Alexandra: Der Einfluss der Entdeckung des Ultraschalls auf die Schwangerenvorsorge.

Hafemann, Hannelore: Kurt Nuck (1892-1970) und die Entwicklung der Verwaltungsstelle im Aufsichtsbezirk VII Hannover zum Niedersächsischen Landesinstitut für Arbeitsmedizin und Gewerbehygiene.

Tulvan, Georgiana: Ana Aslan. Frau, Ärztin, Wissenschaftlerin.

Wottrich, Sabine: Ethik und Recht im Studium der Zahnmedizin und im beruflichen Alltag.

Zunk, Karl-Heinz: Zur Entwicklung der Compliance-Forschung in der deutschen Zahnmedizin. Eine Reflexion anhand der Zahnärztlichen Mitteilungen (ZM) und des Deutschen Zahnärzteblattes (ZWR) seit 1970.

Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie

■ Leiter: Prof. Dr. Karin Lange

Tel.: 0511 / 532-4437,4439 • E-Mail: lange.karin@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/medpsych.html

Forschungsprofil

Die Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie befasst sich im Sinne von Grundlagenforschung und angewandter Forschung mit den psychosozialen Bedingungen der Entstehung, des Verlaufs und der Behandlung chronischer Krankheiten. Im Vordergrund stehen dabei Fragestellungen zur psychosozialen Bewältigung, zum Therapieverhalten und zur Rehabilitation bei Typ 1 und Typ 2 Diabetes, bei chronischen Krankheiten im Kindesalter sowie der Adipositas und ihren Folgeerkrankungen.

Mehrere multizentrische, nationale und internationale Projekte befassten sich in 2010 vor allem mit psychologischen Aspekten von neuen Behandlungstechnologien (z. B. der „real-time Glukosebestimmung“) sowie der Entwicklung und Evaluation von Schulungsprogrammen für Patienten mit chronischen Erkrankungen (Adipositas, Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Phenylketonurie, zu früh geborene Kinder, krankheitsübergreifende Module zur Verbesserung der Kindergesundheit) und der Elternschulung bei chronisch kranken Kindern (BMG-Projekt: ModuS). In diesem Zusammenhang wurden neue psychodiagnostische Verfahren für die Entwicklungsdiagnostik und zur Untersuchung der Lebensqualität bei Patienten mit chronischen Krankheiten entwickelt. Ferner wurden in Kooperation mit dem Diabetes-Zentrum am Kinderkrankenhaus auf der Bult und weiterer pädiatrischer Diabetes-Zentren bundes- und weltweit empirische Studien zur Versorgungssituation und Behandlungsqualität chronisch kranker Kinder und Jugendlicher mit Typ 1 Diabetes durchgeführt. Das europäische SWEET-Projekt (Better control in paediatric and adolescent diabetes: Working to create Centres of Reference) verfolgt das Ziel, evidenzbasierte Standards einer qualifizierten Diabetesversorgung für Kinder und Jugendliche zu definieren und Referenzzentren zu etablieren. Die Koordination der Datensammlung und die Erstellung der Empfehlungen obliegen in Kooperation mit dem Diabeteszentrum am Kinderkrankenhaus auf der Bult unserer Forschungs- und Lehreinheit. In der Hvidoere Study Group werden Versorgungsdaten und Ergebnisse der Diabetestherapie aus 21 Zentren weltweit analysiert. Im Rahmen des Kompetenznetzes Diabetes werden die psychische Entwicklung sehr früh erkrankter Kinder und die psychischen Belastungen der Familien durch Screeninguntersuchungen zur Diabetesprädiaktion bei gesunden Geschwistern betroffener Patienten untersucht.

In Bezug auf die Adipositas im Erwachsenenalter wurden in Kooperation mit dem Helmholtz Zentrum München - Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt im Rahmen der Forschungsplattform „Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg“ (KORA) bevölkerungsbezogene Längsschnittanalysen zur Quantifizierung der Inanspruchnahme gesundheitlicher Versorgung und direkter Krankheitskosten durchgeführt. In Zusammenarbeit mit dem IGES Institut wurden die direkten Krankheitskosten der Adipositas bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 vs. Typ 1 mittels GKV-Daten verglichen. Ein weiterer Schwerpunkt lag im Bereich der Lebensqualität bei Adipositas.

Ein weiterer Bereich widmete sich der Zahnheilkunde. Eine repräsentative Zahnärztebefragung ging in Niedersachsen und Bremen der Frage nach, wie prophylaxeorientiert Zahnärzte arbeiten und welche Verbesserungsmöglichkeiten sie sehen (Kooperation mit Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der MHH, Zahnärztekammer Niedersachsen und KZV Bremen). Eine weitere Befragung untersuchte Belastungen bei Kinderbehandlungen (Kooperation mit Zahnärztekammer Niedersachsen). Die Fortbildung von zahnärztlichen Prophylaxe-Assistentinnen wurde unterstützt, indem präventive Methoden der Verhaltensänderung eingeführt wurden.

Forschungsprojekte

Fit für ein besonderes Leben: Modulares Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche sowie deren Familien „ModuS“

Die aktuelle KiGGS-Studie zeigte eindrücklich, dass ca. 13% der Kinder und Jugendlichen in Deutschland (Gesamtprävalenz) von chronischen Gesundheitsstörungen betroffen sind. Fortschritte in der medizinischen Versorgung während der letzten zwei Dekaden haben dazu geführt, dass sich viele dieser Kinder und Jugendlichen nahezu wie gesunde Gleichaltrige körperlich, seelisch und sozial entwickeln können. Neben den allgemeinen Entwicklungsaufgaben stehen diese Familien jedoch vor der Herausforderung, die Krankheit und die therapeutisch erforderlichen Maßnahmen konsequent in ihren Alltag zu integrieren und Handicaps zu akzeptieren. Eine chronische Krankheit stellt eine Einschränkung dar, die sich in Schule und Freizeit sowie später im Berufsleben zu einer Teilhabestörung entwickeln kann. Erklärtes Ziel der Bundesregierung ist es daher, die gesundheitliche Chancengleichheit von chronisch kranken Kindern zu fördern (BMG 2008).

Da die Familien die Behandlung im Alltag weitestgehend eigenverantwortlich gestalten müssen, ist die medizinischpsychologische Schulung ein unverzichtbares Therapieelement. Der Erfolg des darin praktizierten Empowerment-Ansatzes wird bei pädiatrischen Krankheitsbildern wie Asthma bronchiale und Typ 1 Diabetes deutlich. Hier wurden strukturierte und qualitätsgesicherte Patientenschulungen als ein integraler Bestandteil der Therapie anerkannt und in die DMP aufgenommen. Entsprechend weisen diese Patientengruppen deutlich bessere somatische Daten, ein größeres Maß an Lebensqualität und eine deutlich verringerte Rate an akuten und langfristigen Komplikationen auf.

Es gibt jedoch eine große Zahl weniger häufiger Krankheiten, für die noch keine oder nur vorläufige Schulungskonzepte vorliegen. Angesichts der kleinen absoluten Zahl von Patienten im gesamten Bundesgebiet gestaltet sich die Entwicklung und wissenschaftliche Evaluation solcher Programme schwierig. Da Letzteres Voraussetzung für die Finanzierung von Schulungen ist, kann der Mehrheit der Kinder und Jugendlichen mit weniger häufigen chronischen Krankheiten und ihren Familien bis heute kein adäquates Schulungsangebot gemacht werden.

Weiterer Handlungsbedarf zeigt sich bei sozial benachteiligten Familien (z.B. Alleinerziehende und bildungsferne Familien) und Familien mit Migrationshintergrund. Deren Kinder leiden zwar nicht häufiger an chronischen Krankheiten, sie nutzen jedoch seltener Versorgungsangebote. Für diese Familien muss nach neuen Zugangswegen gesucht werden, um sie im Hinblick auf die gesundheitliche Entwicklung ihrer Kinder gezielt zu unterstützen. Dies und die Entwicklung eines modularen Schulungsprogramms, das bei einer Vielzahl von chronischen Gesundheitsstörungen Anwendung finden kann, ist Gegenstand des durch das BMG seit 12.2009 geförderten ModuS-Projekts.

Methode: Im ersten Projektabschnitt wurde die gegenwärtige Situation der Patientenschulung in der Kinder- und Jugendmedizin aufgearbeitet. Durch Expertenworkshops, eine systematische Literaturrecherche sowie schriftliche, telefonische und persönliche Befragungen von über 160 Experten, Krankenhäusern, Rehabilitationseinrichtungen, Fachverbänden und Selbsthilfvereinigungen wurde analysiert, für welche Krankheitsbilder bereits Schulungsaktivitäten bestehen, wie der aktuelle und zukünftige Bedarf an Schulungen eingeschätzt wird und was die Durchführung der Schulungen erschwert. Auf Basis dieser Daten wurde im zweiten Projektabschnitt ein modulares Schulungsprogramm mit dazugehöriger übergreifender Trainerausbildung entwickelt.

Ergebnisse: Von den 37 untersuchten Gesundheitsstörungen existierten für 17 Indikationen Schulungsangebote, von denen jedoch nur 6 ausreichend qualitätsgesichert und evaluiert sind (Adipositas, Asthma, Diabetes, Neurodermitis, Epilepsie, Kopfschmerz). Die anderen befinden sich häufig noch in der Erprobung oder die Überprüfung fehlt. Der Bedarf für den Aufbau, die Weiterentwicklung und/oder Evaluation von Schulungen wird bei fast allen Krankheitsbildern als hoch angesehen.

Auf die Frage nach erschwerenden Bedingungen wurden folgende Probleme am häufigsten genannt:

- Heterogenität und Seltenheit der Krankheitsbilder

Durch die kleine Zahl von Patienten pro Zentrum sind initial bei Diagnose kaum Gruppenschulungen umsetzbar. Für die Schulung in späteren Krankheitsphasen ist eine gezielte Einladung von geeigneten Personen nötig. Durch die weiten Anfahrtswege müsste die Schulung stationär in Akutkliniken, Rehabilitationseinrichtungen oder als Familienfreizeit erfolgen.

- Fehlende Finanzierung von Patientenschulungen

Für die Kostenübernahme durch die Krankenkasse oder andere Träger ist eine Evaluation Voraussetzung (s. § 43 SGB V). Vielen Einrichtungen fehlen das Know-how und die Zeit, eine solche Evaluation durchzuführen. Zudem ist aufgrund der kleinen Fallzahlen das geforderte randomisierte kontrollierte Design kaum zu realisieren.

- Fehlendes Interesse der Familien

Teilweise wurde die geringe Bereitschaft der Familien zur Teilnahme genannt. Da dies vielfältige Ursachen haben kann (z. B. kein Bedarf, Verdrängung als Bewältigungsstrategie, hohe Kosten, Zeit- und Organisationsaufwand) besteht hier weiterer Forschungsbedarf.

- Zusammenarbeit der verschiedenen Akteure und Einrichtungen

Die Kooperation und der Austausch sind sowohl zwischen einzelnen Schulungseinrichtungen als auch zwischen Pädagogen, Fachärzten und Trainern verbesserungsfähig.

Aus den bestehenden Schulungsprogrammen wurden die wesentlichen Inhalte und Methoden extrahiert und danach gegliedert, ob sie generisch, d.h. unabhängig von der jeweiligen Indikation, oder indikationsspezifisch sind. Mit Hilfe dessen wurde ein modularer Schulungsbaukasten entwickelt, der sich aus 4 krankheitsübergreifenden Modulen zusammensetzt und 3 spezifischen, die sich auf indikationsabhängige Aspekte der Krankheit beziehen und sich je nach Indikation inhaltlich und zeitlich unterschiedlich ausgestalten (s. Tabelle 1).

Modul	Inhalt
I. Einleitung (1-2 UE) (generisch)	Strukturierung der Schulung, gegenseitiges Kennenlernen, Klären von Erwartungen und Fragen: Die Einleitung dient auch dem Schaffen von Vertrauen und Gruppenkohäsion.
II. Grundlagenverständnis zur Krankheit (Dauer abhängig von Krankheitsbild und Zielgruppe) (spezifisch)	Motivierende Aufklärung zur Krankheit: Durch angemessene Informationen zu Pathophysiologie, Ursachen, Folgen, Risiken sowie Prognose soll Verständnis für die Erkrankung mit ihren auftretenden Symptomen und vor allem für die Therapie geschaffen werden. <u>Beispiele:</u> Die Kinder können den Weg erklären, den der Urin durch den Körper nimmt (Kontinenz). Die Eltern verstehen, dass die Behandlung mit Insulin lebenslang notwendig ist (Diabetes).
III. Behandlung im symptomarmen Intervall (Dauer abhängig von Krankheitsbild und Zielgruppe) (spezifisch)	Kompetenzen und Motivation für die Basistherapie: Hierunter fallen nicht nur Erklärungen zur medikamentösen Therapie, sondern auch zu anderen Therapiebausteinen wie Ernährung, Bewegung, Stressmanagement - soweit für die Erkrankung relevant. <u>Beispiel:</u> Die Kinder können Urin mittels Teststreifen korrekt untersuchen (Niere). Die Eltern können die Grundzüge der medikamentösen Therapie beschreiben (CED).
IV. Vermeidung und Behandlung von akuten Krisen (Dauer abhängig von Krankheitsbild und Zielgruppe) (spezifisch)	Kompetenzen für die Regulation von Notfällen und Notfallvermeidung: Die Familien werden geschult, Warnzeichen so früh wie möglich zu erkennen und angemessen darauf zu reagieren. Ihnen soll Sicherheit im Umgang mit akuten Krisen gegeben werden. <u>Beispiele:</u> Die Kinder können die Stufen des Notfall-Vermeidungsplans nennen und ausführen (Asthma). Die Jugendlichen können Anzeichen, mögliche Ursachen und Handlungsstrategien bei akuten Infekten nennen (Mukoviszidose).
V. Krankheitsbewältigung im Familiensystem (4-6 UE, zusätzlich begleitend in den anderen Modulen) (generisch)	Kompetenzen für den Umgang mit der Krankheit im Alltag und Krankheitsbewältigung: Die Beeinträchtigungen, welche die Krankheit für die ganze Familie mit sich bringt, sollen in der Schulung ausreichend Raum bekommen. Die Eltern sollen motiviert werden, sich für ein Maximum an Teilhabe für ihr Kind einzusetzen. <u>Beispiele:</u> Die Kinder können ihr soziales Umfeld angemessen über die Erkrankung und ggf. adäquate Hilfen informieren.
VI. Abschluss (1-3 UE) (generisch)	Rekapitulation und motivierender Ausklang: Neben der Festigung wesentlicher Inhalte und der Klärung offener Fragen sollen sich die TN damit auseinandersetzen, was sie von dem in der Schulung Gelehrten umsetzen wollen bzw. was sie evtl. ändern möchten.

Tab. 1: Aufbau von ModuS.

Die modularisierte Schulung wurde an den häufigen Indikationen Asthma und Diabetes erprobt und zusätzlich für 7 weitere Krankheitsbilder exemplarisch entwickelt (chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Harninkontinenz, Mukoviszidose, Nephrotisches Syndrom, PKU, chronischer Bauchschmerz, Primäre Immundefekte). Für sozial benachteiligte Familien und türkisch stämmige Familien wurden Vorschläge für neue Zugangswege erarbeitet.

Ausblick: In der 2. Projektphase von Februar 2011 bis Januar 2013 werden die Modularisierung sowie die neuen Zugangswege praktisch erprobt und evaluiert. Die Erfahrungen fließen in ein Handbuch ein, das Grundlage für weitere Schulungsaktivitäten sein wird. Die modularisierte Trainerausbildung wird bereits für einige Indikationen angeboten und soll weiter verbreitet werden. Abbildung 1 gibt einen Überblick über die krankheitsübergreifenden Themen dieser Ausbildung.



Abb. 1: Basismodule der Trainerausbildung.

■ Projektleitung: Szczepanski, Rüdiger (Dr.), Kinderhospital Osnabrück, Lange, Karin (Prof. Dr.), Ernst, Gundula (Dr.), MHH, Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie; Kooperationspartner: Diverse Universitätskinderkliniken und Pädiatrische Zentren bundesweit ; Förderung: Bundesministerium für Gesundheit 2009-2013

Weitere Forschungsprojekte

A better future for children and adolescents with diabetes: Paediatric Research Network based on nationwide, standardized documentation; Project: Clinical course of type 1 diabetes in children and adolescents with disease onset in preschool age

■ Projektleitung: Rosenbauer, Joachim (Dr.), Deutsches Diabetes-Zentrum Düsseldorf; Kooperationspartner: Graf, Christine (PD Dr.), Deutsche Sporthochschule Köln, Icks, Andrea (Prof. Dr.), Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; Lange, Karin (Prof. Dr.), MHH, Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, Meissner, Thomas (PD Dr.), Universitätsklinikum Düsseldorf; Förderung: BMBF "Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Diabetes"

Better control in paediatric and adolescent diabetes: working to create Centres of Reference (SWEET)

■ Projektleitung: Danne, Thomas (Prof. Dr.), Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover; Kooperationspartner: Lange, Karin (Prof. Dr.), MHH, Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie, pädiatrischen Diabeteszentren aus acht weiteren europäischen Staaten; Förderung: Europäische Union

„Hvidore Study Group on Childhood Diabetes“: Internationale Studie zu Therapie, Lebenssituation sowie zum somatischen und psychosozialen Outcome bei Kindern mit Typ 1 Diabetes in 21 Ländern weltweit

■ Projektleitung: Hvidore Study Group unter Beteiligung von Lange, Karin (Prof. Dr.), MHH, Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie, als Mitglied im Steering Committee; Kooperationspartner: Projektmitarbeiterin: Michels, Ann-Doreen (cand. med.), MHH, Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie; Förderung: NovoNordisk, Denmark

„Paediatric Onset-Study“: Eine internationale, multizentrische, prospektive und randomisierte Studie zum Einsatz einer Insulinpumpe in Kombination mit einem „Real-time System“ zur kontinuierlichen Glukosemessung bei neu an Diabetes Typ 1 erkrankten Kindern

■ Projektleitung: Danne, Thomas (Prof. Dr.), Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover, Kordonouri, Olga (Prof. Dr.), Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover, Lange, Karin (Prof. Dr.), MHH, Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie; Kooperationspartner: Projektmitarbeiter: Remus, Kerstin, Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover, Bläsig, Sarah, Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover, Marquardt, Erika, Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover, Krug, Nico (cand. med.), MHH, Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie; Förderung: Medtronic Europa

Entwicklung, Implementierung und Evaluation eines multidisziplinären Behandlungskonzepts für übergewichtige und adipöse Kinder und Jugendliche

■ Projektleitung: Danne, Thomas (Prof. Dr.), Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover, Lange, Karin (Prof. Dr.), MHH, Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie, Ziegler, Claudia (Dipl.-Psych.), Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover, und MHH, Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie; Förderung: Krankenkassen

Entwicklung eines internationalen Ausbildungskurses für Diabetesteam zur psychosozialen Betreuung von Kindern, Jugendlichen und Eltern „Training program: Psychosocial aspects of paediatric diabetes management“

■ Projektleitung: Lange, Karin (Prof. Dr.), MHH, Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie; Förderung: Novo Nordisk A/S, Kopenhagen und ISPAD

„OPTISTART_DM“: Psychologische Begleitung einer repräsentativen Stichprobe von Kindern und Jugendlichen bei Manifestation eines Diabetes Mellitus Typ 1

■ Projektleitung: Ziegler, Claudia (Dipl.-Psych.), Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover, und MHH, Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie; Lange, Karin (Prof. Dr.), MHH, Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie; Förderung: DDG und Aventis Foundation

Analyse und Optimierung der Prohylaxeorientierung niedergelassener Zahnärzte in Deutschland

■ Projektleitung: Schneller, Thomas (Dr.), MHH, Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie; Kooperationspartner: Walter, Ulla (Prof. Dr.), MHH, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung; Hussein, Rugzan Jameel (MPH), MHH, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung; Förderung: Zahnärztekammer Niedersachsen (ZKN); Kassenärztliche Vereinigung Bremen

Implementierung und Qualitätssicherung des Schulungs- und Behandlungsprogramms „Diabetes & Verhalten“

■ Projektleitung: Brinkmeier, Ulrich (PD Dr.), MHH, Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie; Förderung: Roche Diagnostics

Vergleich der Effekte einer Intervallrehabilitation mit denen einer konventionellen Rehabilitation bei der Behandlung von erwerbsfähigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

■ Projektleitung: Ernst, Gundula (Dr.), MHH, Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie; Hübner, Peter (Dr.), Klinik Niederrhein, Bad Neuenahr-Ahrweiler; Förderung: Rehabilitations-Forschungsnetzwerk der Deutschen Rentenversicherung Rheinland (Refonet)

Erfassung der Zufriedenheit von chronisch kranken Menschen mit der medizinischen Versorgung: Eine Befragung von Selbsthilfegruppen

■ Projektleitung: Ernst, Gundula (Dr.), MHH, Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie; Förderung: Pfizer Deutschland GmbH

Ressource Familie - Eltern von Kindern mit Typ 1 Diabetes stärken. Entwicklung und Evaluation eines Trainingsprogramms für Eltern von Kindern mit Diabetes

■ Projektleitung: Saßmann, Heike (Dr.), MHH, Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie; Lange, Karin (Prof. Dr.), MHH, Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie; Kooperationspartner: Danne, Thomas (Prof. Dr.), Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover; Förderung: Menarini-Projektförderung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft

Obesity, social ties, and depression in women and men: a population-based study adjusting for quality of life

■ Projektleitung: von Lengerke, Thomas (PD Dr.), MHH, Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie; Kooperationspartner: Holle, Rolf (Prof. Dr.), Helmholtz Zentrum München, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Institut für Gesundheitsökonomie und Management im Gesundheitswesen, Ladwig, Karl-Heinz (Prof. Dr.), Döring, Angela, Helmholtz Zentrum München, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Institut für Epidemiologie; Förderung: keine (KORA-Projektvereinbarung Nr. 14/09)

Biopsychosocial predictors of health care use by obese adults: longitudinal analyses

■ Projektleitung: von Lengerke, Thomas (PD Dr.), MHH, Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie; Kooperationspartner: Holle, Rolf (Prof. Dr.), Mielck, Andreas (Dr.), Helmholtz Zentrum München, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Institut für Gesundheitsökonomie und Management im Gesundheitswesen, Peters, Annette (Prof. Dr.), Döring, Angela, Helmholtz Zentrum München, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Institut für Epidemiologie; Förderung: keine (KORA-Projektvereinbarung Nr. 75/09)

Originalpublikationen

Ditte D, Schulz W, Ernst G, Schmid-Ott G. Attitudes towards complementary and alternative medicine among medical and psychology students. *Psychol Health Med* 2010;1:13

Geyer S, Schneller T, Micheelis W. Social gradients and cumulative effects of income and education on dental health in the Fourth German Oral Health Study. *Community Dent Oral Epidemiol* 2010;38(2):120-128

Jilg L, Schneller T. Die Wirkungen von Ablenkung und hypnotischen Verfahren bei der zahnärztlichen Behandlung von Kindern. *DZzH* 2010;16(1):1-9

Kordonouri O, Pankowska E, Rami B, Kapellen T, Coutant R, Hartmann R, Lange K, Knip M, Danne T. Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of the Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment. *Diabetologia* 2010;53(12):2487-2495

Kulzer B, Albus C, Herpertz S, Kruse J, Lange K, Lederbogen F, Petrak F. Psychosoziales und Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2010;5:S139-S145

Lange K. Kinder und Jugendliche mit Typ 1 Diabetes: krankheitsspezifische Belastungen und psychosoziale Betreuung. *Ärztl Psychother*

Psychosom Med 2010;5:107-112

Lange K. Depressive Stimmung und Depression bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes. *Diabetologie* 2010;6(4):287-293

Lange K, Danne T. Schulungen bei chronischen Erkrankungen: Diabetes-Schulung im Kindes- und Jugendalter. *Kinder- und Jugendarzt* 2010;41(6):500-503

Lange Karin. Buchbesprechung: Fehm-Wolfsdorf, G. (2009). Diabetes mellitus. Reihe: Fortschritte der Psychotherapie, Band 36. Göttingen: Hogrefe. *Z Klin Psychol Psychother* 2010;39(1):58-59

Lederbogen F, Kühner C, Kirschbaum C, Meisinger C, Lammich J, Holle R, Krumm B, von Lengerke T, Wichmann HE, Deuschle M, Ladwig KH. Salivary cortisol in a middle-aged community sample: results from 990 men and women of the KORA-F3 Augsburg study. *Eur J Endocrinol* 2010;163(3):443-451

Podeswik A, Lange K. Nachsorge für Kinder mit Diabetes: tägliches Engagement bei Diabetes. *Kinder- und Jugendmedizin* 2010;10:43

von Lengerke T, Hagenmeyer EG, Gothe H, Schiffhorst G, Happich M, Häussler B. Excess health care costs of obesity in adults with diabetes mellitus: a claims data analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010;118(8):496-504

von Lengerke T, John J, Mielck A, KORA Study Group. Excess direct medical costs of severe obesity by socioeconomic status in German adults. *GMS Psych Soc Med* 2010;7:Doc01

Winter J, Schneller T. Wissensstand der Eltern über die Möglichkeiten der Kariesprophylaxe. *Oralprophylaxe Kinderzahnheilkunde* 2010;32(1):18-27

Buchbeiträge, Monografien

Kruse J, Kulzer B, Lange K. Diabetes mellitus. In: Adler Rolf H, Herzog Wolfgang, Joraschky Peter, Köhle Karl, Langewitz Wolf, Söllner Wolfgang, Wesiack Wolfgang, von Uexküll Thure. [Hrsg.]: Psychosomatische Medizin: theoretische Modelle und klinische Praxis. 7., kompl. überarb. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer, 2010. S.851-864

Lange K. Umgang mit chronisch Kranken Kindern. In: Hiort O, Danne T, Wabitsch M. [Hrsg.]: Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie. Berlin: Springer, 2010. S.101-118

von Lengerke T. Inanspruchnahme gesundheitsbezogener Versorgung. Forschungsstand in Deutschland und Implikationen für Prävention. In: Heintze C. [Hrsg.]: Adipositas und Public Health: Rahmenbedingungen, inderdisziplinäre Zugänge und Perspektiven für erfolgreiche Präventionsstrategien. 1. Aufl. Weinheim, Bergstr: Juventa, 2010. S.65-81 (Gesundheitsforschung)

von Lengerke T. Ambulante Versorgungsnutzung adipöser Erwachsener: Psychisch bedingt? Verhaltensepidemiologie und Ergebnisse der Kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg. Saarbrücken: SVH, 2010. 68 S.

von Lengerke T, Mielck A. Unzufriedenheit mit dem eigenen Körpergewicht nach Einkommensarmut: eine Mehrebenenanalyse in

der Region Augsburg. In: Berth H. [Hrsg.]: Psychologie und Medizin: Traumpaar oder Vernunftfehe? Lengerich, Westf: Pabst Science Publishers, 2010. S.69-80

Abstracts

2010 wurden 26 Abstracts publiziert.

Habilitationen

von Lengerke, Thomas (PD Dr. phil.): Determinanten der Inanspruchnahme gesundheitsbezogener Versorgung durch adipöse Erwachsene: Verhaltensepidemiologische Perspektiven und Ergebnisse der Kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA).

Promotionen

Backsmann, Thomas (Dr. med.): Emotionale Belastungen bei kardiovaskulären Erkrankungen.

Bremer, Christine (Dr. med.): Häufiges Überessen nach Reduktionsdiät bei Frauen und Männern: eine Bevölkerungsstudie zur Rolle der Unzufriedenheit mit dem Körpergewicht.

Wissenschaftspreise

Ziegler, Claudia (Dipl.-Psych.): Förderpreis Pädiatrische Diabetologie der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie in der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) OPTISTART_DM.

Winter, Julia (Dr. med. dent.); Schneller, Thomas (Dr. rer. biol. hum.): Wrigley Prophylaxe Preis der Wrigley Oral Healthcare Programs für die Evaluation einer Elterninformation.

von Lengerke, Thomas (PD Dr. phil.): Stehr, Mareike (Dipl.-Psych. cand. med.): Posterpreis Epidemiologie der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie; Sind adipöse Erwachsene in ihrer psychischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingeschränkt? Ein systematischer Review neuerer Studien.

von Lengerke, Thomas (PD Dr. phil.); Stehr, Mareike (Dipl.-Psych. cand. med.): Preis für den besten Kurzvortrag in der Kategorie Verhaltensprävention/Lebensstil der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Psychologie und der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Soziologie; Sind adipöse Erwachsene in ihrer psychischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingeschränkt? Ein systematischer Review neuerer Studien.

Weitere Tätigkeiten

Lange, Karin (Prof. Dr.): Mitglied der (S3) Leitlinienkommission „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kinder und Jugendalter“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und Mitglied der Leitlinienkommission „Psychosoziales und Diabetes mellitus“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG); Mitglied im Steering Committee der Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes (weltweite Studie mit pädiatrischen Diabeteszentren aus 21 Ländern); 2. Vorsitzende der AG Pädiatrische Diabetologie und der AG Diabetes und Verhaltensmedizin in der DDG; Beiratsmitglied der AG Diabetologie DDG und der AG Diabetologische Technologie; Vorstand des Kompetenznetz Patientenschulung im Kindes- und Jugendalter (KompaS) e. V.; Vorsitzende des Ausschuss Fachpsychologie Diabetes DDG und Leiterin des Ausbildungsgangs zum

Psychodiabetologen RLP.

von Lengerke, Thomas (PD Dr.): Sprecher des Arbeitskreises „Sozialpsychologische Aspekte von Gesundheit und Krankheit“ der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Psychologie (DGMP); Mitglied des Vorstandes (Schatzmeister) und Sprecher der Arbeitsgruppe „Psychosoziale Einflüsse auf die Gesundheit“ der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Soziologie (DGMS).

Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Soziologie

■ Leiter: Prof. Dr. Siegfried Geyer

Tel.: 0511 / 532-5579 • E-Mail: geyer.siegfried@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/med_soziologie.html

Forschungsprofil

Das zentrale Thema der Medizinischen Soziologie Hannover ist die Rolle sozialer Faktoren bei Ausbruch und Verlauf von Krankheiten. Der in der Medizinischen Soziologie verankerte Forschungsverbund 'Prävention und Rehabilitation für Mütter und ihre Kinder' führt Evaluationsstudien zur Effektivität von Vorsorge- und Rehabilitationsmaßnahmen durch und betreibt Grundlagenforschung zur Mütter- und Kindergesundheit.

Im Rahmen des Themenschwerpunktes 'Rolle sozialer Faktoren bei Ausbruch und Verlauf von Krankheiten' werden seit Ende der 1990er Jahre die Auswirkungen sozialstruktureller Merkmale auf chronische Krankheiten anhand von Daten einer Krankenkasse untersucht. Diese Studien wurden international publiziert und führten zu Kooperationen mit ausländischen Forscherinnen und Forschern.

Die Auswirkungen gesundheitlicher Beeinträchtigungen im Kindesalter auf Lebenschancen im Erwachsenenalter zielen auf die umgekehrte Kausalrichtung. In Zusammenarbeit mit der Abteilung Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin wurde eine erste querschnittlich angelegte Studie zu dieser Thematik abgeschlossen, die nun durch eine seit 2008 durchgeführte und von der DFG geförderten Verlaufsstudie erweitert wird.

Neben sozialstrukturellen Faktoren werden die Auswirkungen chronischer und akuter Belastungen auf Ausbruch und Verlauf von Krankheiten untersucht. Bisher durchgeführte Arbeiten beziehen sich auf Zusammenhänge zwischen belastenden Ereignissen und Mammakarzinom sowie Herzinfarkt und auf die gesundheitlichen Konsequenzen von lebensverändernden Ereignissen im Alter. Seit dem Jahr 2001 wird eine auf 10 Jahre angelegte Prospektivstudie zur Bedeutung sozialer Faktoren beim Verlauf von Mammakarzinom durchgeführt.

Im Rahmen des Forschungsverbundes 'Prävention und Rehabilitation für Mütter und Kinder' werden seit 1996 Evaluationsstudien in mütterspezifischen Vorsorge- und Rehabilitationseinrichtungen durchgeführt. Den Schwerpunkt in den ersten Jahren bildeten Evaluationen der Struktur-, Prozess- und insbesondere der Ergebnisqualität der Einrichtungen. Die Ergebnisse werden zur Optimierung der Versorgungsangebote in der Rehabilitation verwendet. Ab 2004 liegt ein zweiter Fokus auf den wissenschaftlichen Analysen zur Frauen- und Kindergesundheit im Rahmen eines familienmedizinischen Ansatzes. Im Rahmen des Forschungsverbunds werden über die Evaluation hinaus methodische Entwicklungsarbeiten durchgeführt.

Parallel zu den beiden Schwerpunkten werden Forschungsmethoden themenbezogen entwickelt, sofern die benötigten Verfahren nicht vorliegen oder nicht ausgereift sind. Dies bezieht sich auf kognitive Verfahren zur Testung von Fragebögen, auf die Entwicklung von Instrumenten sowie auf die Weiterentwicklung bereits existierender, aber nicht ausgereifter Verfahren (Bedford College Coping Inventory- COPI) sowie auf die Neuentwicklung von projektbegleitenden Instrumenten zur Erfassung des Wissens zu Brustkrebs sowie zu angeborenen Herzfehlern.

Die Medizinische Soziologie ist über forschungsbezogene Kooperationen international vernetzt, insbesondere mit dem Center for Health Inequity Studies (Stockholm), der Fakultät für Soziologie der Universität Pamplona sowie mit der Medizinischen Fakultät der Universität Catanzaro.

Forschungsprojekte

Wie gehen Eltern von Kindern mit angeborenen Herzfehlern mit der Krankheit ihrer Kinder um?

Etwa eines von 100 Kindern wird mit einem Herzfehler geboren. In 77 % aller Fälle ist eine Operation oder eine Katheterintervention notwendig. Die Eingriffe finden meist in den ersten Lebensjahren statt, und je nach der Schwere des Herzfehlers gehen damit unterschiedlich lange Krankenhausaufenthalte einher. Die Entwicklung des Kindes über die erste Behandlung hinaus stand ebenso bereits im Mittelpunkt von Studien wie Lebenschancen der Patientinnen und Patienten im Erwachsenenalter. Im laufenden Projekt stehen Problembewältigungsmuster von Eltern erkrankter Kinder im Vordergrund; es soll untersucht werden, ob elterliche Reaktionsmuster langfristig Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf der Kinder haben.

Im Kontext des laufenden Projekts finden zwei Messungen statt; die erste wird unmittelbar nach der ersten Korrektur des angeborenen Herzfehlers durchgeführt, die zweite ein Jahr später. Dabei wird angenommen, dass der angeborene Herzfehler der Kinder durch die vorhandene Residualsymptomatik sowie durch die regelmäßig durchgeführten Kontrolluntersuchungen den Alltag der Familien mitbestimmt.

Im Detail werden sollen im Rahmen der Studie die folgenden Fragen beantwortet werden:

1. Wird der Gesundheitszustand von Kindern mit operierten angeborenen Herzfehlern durch elterliche Reaktionen und Bewältigungsmuster beeinflusst?
2. Verändern sich über den Beobachtungszeitraum Reaktions- und Bewältigungsmuster von Eltern in Abhängigkeit vom Gesundheitszustand ihrer Kinder?
3. Wird der Gesundheitszustand von Kindern mit operierten angeborenen Herzfehlern durch Muster der Inanspruchnahme medizinischer Versorgungseinrichtungen beeinflusst?

Zur Erfassung der psychosozialen Situation der Familien und der Inanspruchnahme spezifischer Einrichtungen wurde im Rahmen des Projekts ein eigener Fragebogen entwickelt; die Belastung wird mit Hilfe des „Familienbelastungsfragebogens“ erfasst. Das Wissen der Eltern ist ebenfalls ein Bestandteil der Studie und wird mit Hilfe des „Hannover Inventory of Parental Knowledge of Congenital Heart Disease“ gemessen. Dieser entstand im Rahmen des Projektes und beruht auf dem Leuven-Fragebogen, fokussiert jedoch nicht auf Erwachsene, sondern auf die Eltern von Kindern mit angeborenem Herzfehler. Bewältigungsstrategien werden mit dem „Hannover Coping Inventory“ klassifiziert, das bereits in einer laufenden Studie zum 10-Jahresverlauf von Mammakarzinom eingesetzt wird. Die motorischen und kognitiven Fähigkeiten der Kinder werden mit Hilfe der „Bayley Scales of Infant Development II“ erfasst.

Die Daten der Eltern sowie der Entwicklungsstand des Kindes werden mit kardiologischen Maßen verknüpft.

Diese werden zunächst während des Krankenhausaufenthaltes sowie später im Rahmen von Kontrolluntersuchungen aufgezeichnet, die in der Regel drei, sechs und zwölf Monate nach Entlassung der Kinder stattfinden.

Im Oktober 2010 wurde die während des Krankenhausaufenthaltes stattfindende erste Interviewphase abgeschlossen, die erste Projektphase war damit beendet, 137 Mütter und 18 Väter wurden untersucht (Abbildung 1).

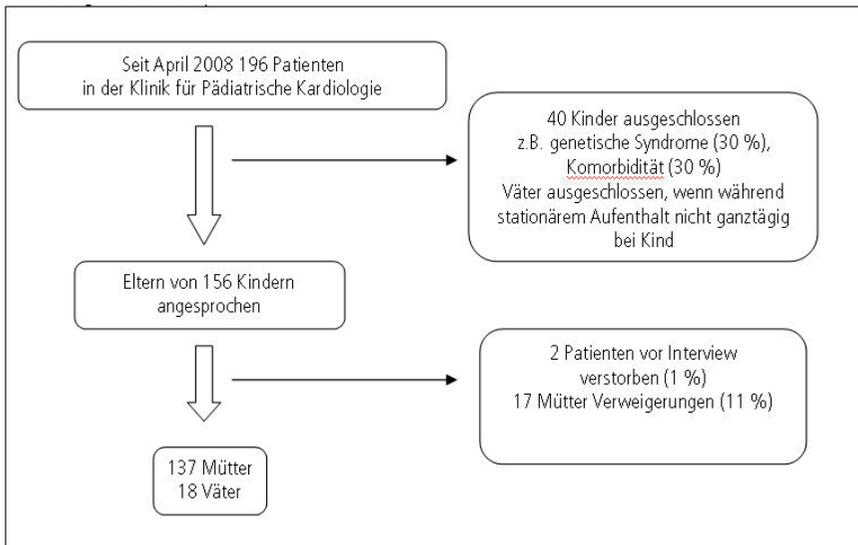


Abb.1: Teilnehmerquote

Erste Analysen, die sich mit dem Wissensstand der Eltern befassen, wurden bereits durchgeführt. Diese werden nun kurz dargestellt (siehe auch Tabelle 1).

Das „Hannover Inventory of Parental Knowledge of Congenital Heart Disease“ besteht aus acht Subskalen. Antworten

Subskala	Wissen	Sehr wenig vorhanden	Wenig vorhanden	Mäßig vorhanden	Viel vorhanden	Sehr viel vorhanden
		(0-20 % der Antworten richtig) n	(21-40 % der Antworten richtig) n	(41-60 % der Antworten richtig) n	(61 -80% der Antworten richtig) n	(81 -100% der Antworten richtig) n
Allgemeines Wissen		2 (1.5 %)	18 (13.3 %)	24 (17.8 %)	52 (38.5 %)	39 (28.9 %)
Symptome vor Behandlung		7 (5.2 %)	13 (9.6 %)	17 (12.6 %)	36 (26.7 %)	62 (45.9 %)
Symptome nach Behandlung		17 (12.6 %)	7 (5.2 %)	14 (10.4 %)	36 (26.7 %)	61 (45.2 %)
Spezifischer Herzfehler		6 (4.4 %)	18 (33.3 %)	0 (0)	37 (27.4 %)	74 (54.8 %)
Umgang zu Hause		22 (16.3 %)	32 (23.7 %)	16 (11.9 %)	23 (17 %)	42 (31.1 %)
Anzeichen einer Verschlechterung		19 (14.1 %)	33 (24.4 %)	34 (25.2 %)	38 (28.2 %)	11 (8.2 %)
Endokarditis		87 (64.4 %)	12 (8.9 %)	17 (12.6 %)	16 (11.2 %)	3 (1.9 %)
Körperliche Aktivität		16 (11.9 %)	19 (14.1 %)	26 (19.3 %)	32 (23.7 %)	42 (31.1 %)

Tab.1: Verteilung Wissen je Subskala

werden als „richtig“, „weiß nicht“, „falsch“ oder „unvollständig“ klassifiziert. In der Analyse wurden „weiß nicht“, „falsch“ und „unvollständig“ zu „nicht richtig“ zusammengefasst und nach Subskalen getrennte Scores berechnet:

Sehr geringer Wissensstand: 0 bis 20 % der Antworten pro Subskala richtig beantwortet.

Geringer Wissensstand: 21 bis 40 % der Antworten pro Subskala richtig beantwortet.

Mäßiger Wissensstand: 41 bis 60 % der Antworten pro Subskala richtig beantwortet.

Guter Wissensstand: 61 bis 80 % der Antworten pro Subskala richtig beantwortet.

Sehr guter Wissensstand: 81 bis 100 % der Antworten pro Subskala richtig beantwortet.

Der Wissensstand zum spezifischen Herzfehler des Kindes ist durchweg relativ gut; mehr als die Hälfte der Eltern beantworteten die Fragen dieses Testteils korrekt. Dies ist unter anderem auf die gute Arbeit der Ärzte zurückzuführen, die den Eltern den Herzfehler ihres Kindes u.a. mit Hilfe von Abbildungen erklären. Viele Eltern nutzen darüber hinaus das Internet, um offene Fragen zu klären. Symptome vor und nach der Behandlung wurden ebenfalls weitgehend korrekt genannt. Die guten Ergebnisse in diesen Bereichen lassen sich damit erklären, dass viele Symptome direkt erfahrbar sind, wie zum Beispiel die Blauverfärbung der Haut; einige Anzeichen lassen sich direkt aus dem Herzfehler des Kindes ableiten.

Für die Zeit nach dem Krankenhausaufenthalt dramatischer sind mangelnde Kenntnisse zur Endokarditis als häufigster Spätkomplikation; so ist 68 % der Eltern die Definition der Endokarditis nicht bekannt. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass sie zum Zeitpunkt des ersten Krankenhausaufenthaltes ihres Kindes noch nicht an spätere Komplikationen denken. Weitere Schwächen im Wissensstand beziehen sich auf den Umgang mit der Krankheit zu Hause sowie auf das Erkennen der Verschlechterung des Gesundheitszustandes.

Mangelndes Wissen über die Folgen und das weitere Vorgehen in der Therapie lassen sich unter anderem dadurch erklären, dass die ersten Interviews mit den Eltern nach der Behandlung der Kinder durchgeführt wurden. Dies kann zur Folge haben, dass Eltern ihre Kinder als gesund betrachten und etwaige Komplikationen oder Verschlechterungen nicht in Erwägung ziehen oder davon ausgehen, dass nach der Entlassung keine weitere medikamentöse Therapie notwendig sein wird.

Im Rahmen der Studie lag der Schwerpunkt des Interesses vor allem auf den Müttern als primäre Betreuungsperson. Um die die Bedeutung der Familie insgesamt zu untersuchen, fand in Zusammenarbeit mit der sozialwissenschaftlichen Fakultät der Leibniz Universität Hannover ein Forschungslernmodul statt. In diesem Rahmen wurden die Väter der in der Medizinischen Hochschule behandelten Kinder befragt. Das Kernthema dieses Seminars waren die Belastungen der Väter im Alltag. Die vorläufigen Ergebnisse wurden im Januar 2011 präsentiert, das Zusatzmodul Modul „Väter“ wird mit einem Forschungsbericht der beteiligten Studierenden abgeschlossen.

■ Projektleitung: Geyer, Siegfried (Prof. Dr.), Medizinische Soziologie, Wessel, Armin (Prof. Dr.), Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin der MHH, Löbel, Anja (M.A.), Grosser, Urte (Dr.); Kooperationspartner: Zentrum Kinderheilkunde der MHH; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (Az. GE 1167/5-1 und WE 2670/3-1), Förderung bis 2011

Weitere Forschungsprojekte

Die Bedeutung sozialer und psychischer Faktoren beim Verlauf des Mammakarzinoms. Eine Prospektivstudie über 10 Jahre (9. Jahr)

■ Projektleitung: Geyer, Siegfried, (Prof. Dr.), Neises, Mechthild, (Prof. Dr. Dr.), Abteilung Psychosomatik und Psychotherapie der MHH; Kooperationspartner: Frauenklinik der MHH, Klinikum Nordstadt, Hannover, Frauenklinik der Henriettenstiftung, Hannover; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (2002-2005), MHH (LOM- Mittel der Medizinischen Soziologie)

Soziale Ungleichheiten in der zahnmedizinischen Versorgung in Deutschland: Analysen der nationalen Mundgesundheitsstudien 1989, 1997 und 2005

■ Projektleitung: Geyer, Siegfried, (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Micheelis, Wolfgang, (Dr.), Institut der Deutschen Zahnärzte (IDZ), Köln; Förderung: IDZ

Außerberufliche Gratifikationskrisen bei Müttern: Eine Studie an Müttern aus der Allgemeinbevölkerung

■ Projektleitung: Geyer, Siegfried, (Prof. Dr.), Sperlich, Stefanie, (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Originalpublikationen

Arnhold-Kerri S. Eignet sich der KINDL® zur Erfassung von Behandlungseffekten bei Kindern in Vorsorge- und Rehabilitationseinrichtungen für Mütter und Kinder? *PPmP* 2010;60(6):211-218

Arnhold-Kerri S, Sperlich S. Vermitteln Erziehungsressourcen von Müttern zwischen sozialer Ungleichheit und gesundheitsbezogener Lebensqualität bei Kindern? *Gesundheitswesen* 2010;72(2):77-87

Geyer S. Manifestation, Erklärung und Reduzierung gesundheitlicher Ungleichheiten. *Ethik in der Medizin* 2010;22(3):249-262

Geyer S. Combining data from different sources in medical sociology: chances, problems and pitfalls. *Salute e società* 2010;9(Suppl. 2):80-94

Geyer S. Income, income, or income? The effects of different income measures on health in a national survey. *J Epidemiol Community Health* 2010;DOI: 10.1136/jech.2009.103390

Geyer S, Schneller T, Micheelis W. Social gradients and cumulative effects of income and education on dental health in the Fourth German Oral Health Study. *Community Dent Oral Epidemiol* 2010;38(2):120-128

Otto F, Arnhold-Kerri S. Qualitätsmanagement und Praxisforschung im Klinikverbund von Mutter-/Vater-Kind-Einrichtungen. *Rehabilitation* 2010;49(2):105-113

Sperlich S, Geyer S. Lebenslagen oder Schichten: welcher Ansatz eignet sich besser zur Beschreibung gesundheitsriskanter Lebenskontexte von Müttern? *Gesundheitswesen* 2010;72(11):813-823

Buchbeiträge, Monografien

Sperlich S. Psychosoziale Belastungen - ein Aspekt gesundheitlicher Ungleichheit von Müttern? In: Collatz J. [Hrsg.]: *Familienmedizin in Deutschland*. Lengerich, Westf. [u.a.]: Pabst Science Publ., 2010. S.132-153

Herausgeberschaften

Collatz Jürgen. [Hrsg.]: *Familienmedizin in Deutschland : Notwendigkeit, Dilemma, Perspektiven; für eine inhaltlich orientierte Gesundheitsreform; [V. Wissenschaftliches Symposium „Familienmedizin in Deutschland - Notwendigkeit, Dilemma, Perspektiven“]*. Lengerich, Westf: Pabst Science Publ., 2010. 339 S. : Ill., graph. Darst.

Abstracts

2010 wurden 7 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Geyer, Siegfried (Prof. Dr.): Mitherausgeber der Zeitschrift „International Journal of Public Health“; Mitherausgeber der Zeitschrift „Social Theory and Health“; Mitglied des wissenschaftlichen Beirats des „Centro di Ricerca Interdipartimentale sui Sistemi Sanitari e le Politiche di Welfare“ der Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro/ Italien; Gutachter der Stiftung Deutsche Krebshilfe im Förderprogramm Krebsberatungsstellen; Beratung der Bioethikkommission des Landes Rheinland-Pfalz zu „Gesundheit und Gerechtigkeit“.

Otto, Friederike: Entwicklung eines Zertifizierungsverfahrens QM-FAM Reha, das auf der DIN EN ISO 9001:2008 basiert. Dieses Verfahren wurde im Dezember 2010 durch die Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR) anerkannt.

Institut für Biometrie

■ Direktor: Prof. Dr. Armin Koch

Tel.: 0511 /532-4419 • E-Mail: Koch.Armin@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/biometrie.html

Forschungsprofil

Das Institut für Biometrie deckt alle Bereiche der biometrischen Begleitung der Planung, Durchführung, Auswertung, Interpretation und Publikation von wissenschaftlichen Arbeiten in der Medizin ab. Durch die biometrische Betreuung von rund 300 Doktorarbeiten und wissenschaftlichen Projekten der Studenten und Forscher der Hochschule leistet die Biometrie einen Beitrag dazu, dass Forschungsprojekte mit geeigneten statistischen Modellen bearbeitet und methodisch korrekt publiziert werden. Dabei führt die Auswahl geeigneter statistischer Verfahren und die Arbeit an geeigneten Versuchsdesigns häufig zu eigenständigen wissenschaftlichen Fragestellungen in der Biometrie.

Forschungsschwerpunkt des Instituts ist die Methodik klinischer Studien: Im Rahmen der translationalen Forschungsschwerpunkte der Hochschule, im klinischen Studienzentrum KS-MHH und dem integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum für Transplantationsmedizin (IFB-Tx) unterstützt das Institut die Protokollentwicklung für alle Arten von klinischen Studien. Zwei klinische Studien des IFB-Tx mit Förderung durch die DFG treten jetzt in die Phase der Umsetzung unter biometrischer Begleitung ein.

Obleich die Medizinische Hochschule eines der größten Transplantationszentren ist, ist die Anzahl der zur Verfügung stehenden Patienten aus Sicht der Therapieforschung klein. Optimale Versuchsplanung ist damit Gebot und die an sich allgemeingültigen Methoden zum Erkenntnisgewinn müssen angepasst oder doch zumindest kritisch hinterfragt werden. Die methodischen Besonderheiten von Diagnosestudien und die kritische Bewertung von Methoden zur Entscheidungsfindung auf der Basis von Meta-Analysen sind weitere thematische Schwerpunkte.

Das Institut beteiligt sich an der durch das klinische Studienzentrum organisierten Lehre für Prüffärzte, „study nurses“ und Studienleiter, entwickelt aber auch ein Lehrangebot für die anderen Bereiche der Medizinischen Hochschule, wie z. B. die MTA-Schule und den Masterstudiengang Medizininformatik des Peter L. Reichertz Instituts in Braunschweig.

In Zusammenarbeit mit der Klinik für Pneumologie (Prof. Welte) und der Netzwerkzentrale in Marburg (Prof. Vogelmeier) übernimmt das Institut die biometrische Planung und die Betreuung der internetbasierten Datenerfassung für ein vom BMBF gefördertes Kompetenznetz zur Untersuchung von chronischen obstruktiven Lungenerkrankungen (COSYCONET).

Zwei weitere vom BMBF geförderte Großprojekte (der Forschungsverbund Multimorbidität unter Leitung von Prof. van den Bussche (Hamburg), sowie das KN degenerative Demenzen unter Leitung von Prof. Maier (Bonn)), für die IT-Management und Biometrie im Institut durchgeführt werden, sind positiv für eine weitere Förderung begutachtet worden.

Weitere Forschungsprojekte

Einfluss systemischer Manifestationen und Komorbiditäten auf den klinischen Zustand und Verlauf bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) Teilprojekt 1 des Verbundes COSYCONET: Biometrie u. Datenmanagement Projektstart 12/2009

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof.), Biertz, Frank (Datenmanagement), Müller-Heine, Annika (Dipl.-Stat), Adaskina, Nina (BA); Kooperationspartner: Welte, Tobias (Prof. Dr. med.), MHH, Pneumologie, Vogelmeier, Claus (Prof.), Universität Marburg für das Kompetenznetz ASCONET; Förderung: BMBF

**Neonatal Estimation Of Brain Damage Risk And Identification of Neuroprotectants (NEOBRAIN):
Entwicklung electronic data capturing-System, Datamanagement**

■ Projektleitung: Biertz, Frank, Hecker, Hartmut (Prof.); Förderung: Perinatale Infektionsepidemiologie, Dammann, Olaf (Prof. Dr.), MHH

Betreuung zweier EKG-Aufnahmesysteme in der Kardiologie der MHH durch a) Anpassung der bestehenden Software (z.B. Umstellung des Datenformats von SCP Version 1.3 auf 2.2), b) Beratung und Support bei Problemen (z.B. Einrichten/Konfigurieren eines Ersatzrechners) und c) wöchentliches Backup der aufgenommenen Daten sowie Kontrolle der Log-Dateien

■ Projektleitung: Fischer, Ronald; Kooperationspartner: MHH, Kardiologie (Dr. Fuchs, Dr. P. Lippolt)

Beratung und Umsetzung eines Wellenerkennungs-Algorithmus für variable Anzahlen von EKG-Kanälen und unterschiedliche Daten- Qualitäten im Rahmen von klinischen Medikamentenstudien.

■ Projektleitung: Fischer, Ronald; Förderung: Biosigna-Institut München (Dr. A. Khawaya)

Statistische und Datenbankauswertungen zur congenitalen Neutropenie

■ Projektleitung: Hoy, Ludwig (Dr.); Kooperationspartner: Zeidler, Cornelia (Dr.), MHH, Pädiatrische Hämatologie u. Onkologie, Kompetenznetz Angeborene Blutbildungsstörungen, SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry); Förderung: BMBF

Kompetenznetz Degenerative Demenzen: Früherkennung, natürlicher Verlauf und Versorgungsaufwand der degenerativen Demenz in der hausärztlichen Versorgung: Teilprojekt Biometrie und Datenmanagement

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt; Mitarbeiter: Prokein, Jana, Steinmann, Susanne, Mamone, Silke (Biometrie und IT); Kooperationspartner: Sprecher des Kompetenznetzes: Maier, Wolfgang (Prof. Dr.), Uni Bonn, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie; Förderung: BMBF

Kompetenznetz Degenerative Demenzen: Inanspruchnahme und Kosten der ärztlichen und pflegerischen Versorgung von Patienten mit degenerativer Demenz in der GKV: Biometrie und Datenmanagement

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt; Mitarbeiter: Prokein, Jana, Steinmann, Susanne (Biometrie); Kooperationspartner: van den Bussche, Hendrik (Prof. Dr.), UKE Hamburg, Institut f. Allgemeinmedizin; Förderung: BMBF

Komorbidität und Multimorbidität in der hausärztlichen Versorgung -Multimorbiditätsmuster in der hausärztlichen Versorgung - eine prospektive Beobachtungsstudie: Datenmanagement und biometrische Beratung

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt; Mitarbeiter: Hristozova, Petja, Oey, Anke (Biometrie); Kooperationspartner: van den Bussche, Hendrik (Dr.), UKE Hamburg, Institut f. Allgemeinmedizin; Förderung: BMBF

Verbesserung der medizinischen Versorgung multimorbider Patienten mithilfe des Chronic Care Modells - Pilotierung einer cluster-randomisierten, kontrollierten Interventionsstudie: Biometrische Betreuung

■ Projektleitung: Biometrie: Wiese, Birgitt, Prokein, Jana (Biometrie); Kooperationspartner: Kaduszkiewicz, Hanna (Dr.), Institut für Allgemeinmedizin, UKE Hamburg; Förderung: BMBF

Design of new probiotic products for use by the pharmaceutical and veterinary industry - application of statistical methods, Centro de Referencia para Lactobacilos CERELA - CONICET in Tucuman, Argentinien

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt; Kooperationspartner: Nader, Fatima (Dr.), Cerela Conicet, Tucuman, Argentinien; Förderung: Internationales Büro des BMBF

Simvastatin bei leichter kognitiver Störung: Eine randomisierte klinische Studie: Biometrie und Datenmanagement

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt; Mitarbeiter: Moor, Lilia (Biometrie und IT); Kooperationspartner: Heuser, Isabella (Prof. Dr.), Charité Berlin, Klinik u. Hochschulambulanz f. Psychiatrie u. Psychotherapie; Förderung: BMBF

Optimierung der berufsübergreifenden Kooperation von Hausärzten und ambulanten Pflegediensten in der ambulanten Versorgung von Demenzkranken (KOVERDEM)

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt; Mitarbeiter: Prokein, Jana, Steinmann, Susanne (Biometrie); Kooperationspartner: van den Bussche, Hendrik (Prof. Dr.), UKE Hamburg, Institut für Allgemeinmedizin; Förderung: BMG

The efficacy of a combination regimen in patients with mild to moderate probable Alzheimer's disease: Biometrische Betreuung

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Biometrie); Kooperationspartner: Heuser, Isabella (Prof. Dr.), Charité Berlin, Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie u. Psychotherapie; Förderung: BMBF

Randomisierte multizentrische Doppelblindstudie der Phase III bei Patienten nach Nierentransplantation mit einer akuten zellulären Rejektion im Nierentransplantat nach Banff-Kriterien (Grad IA/IB) oder Banff Borderline Rejektion mit simultanem Kreatininanstieg ($\geq 20\%$ über baseline Kreatinin) und histologischem Nachweis eines Infiltrates mit CD20-positiven Lymphozyten zum Nachweis der Überlegenheit einer Therapie mit Steroidboli plus Rituximab/MabThera® im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit Steroidboli bezüglich der Nierenfunktion nach einem Jahr: Biometrie

■ Projektleitung: Großhennig, Anika (Dr.), Koch, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schiffer, Lena (Dr.), MHH, Nephrologie; Förderung: BMBF

Nicht-invasive Diagnose der akuten Rejektion bei Nierentransplantatempfängern mittels Massenspektrometrie in Urinproben - eine multizentrische Phase III Diagnose-Studie: Biometrie und Datenmanagement

■ Projektleitung: Zapf, Antonia (Dr.), Koch, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Gwinner, Wilfried, (Prof. Dr.), MHH, Nephrologie; Förderung: DFG

Validation of an environmental exposure chamber for inhalation studies with house dust mite allergen in patients with allergic rhinitis (VALEX)

■ Projektleitung: Framke, Theodor, Müller-Heine, Annika, Koch, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hohlfeld, Jens (Prof. Dr.), Fraunhofer Gesellschaft (ITEM); Förderung: ITEM Fraunhofer Gesellschaft

Originalpublikationen

Baas T, Gravenhorst F, Fischer R, Khawaja A, Dössel O. Comparison of three T-Wave Delineation Algorithms based on Wavelet Filterbank, Correlation and PCA. *Comp cardiol* 2010;37:361-364

Bender R, Koch A, Skipka G, Kaiser T, Lange S. The assessment of heterogeneity is mandatory in clinical trials and systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):452

Bender R, Koch A, Skipka G, Kaiser T, Lange S. No inconsistent trial assessments by NICE and IQWiG: different assessment goals may lead to different assessment results regarding subgroup analyses. *J Clin Epidemiol* 2010;63(12):1305-1307

Boozari B, Potthoff A, Mederacke I, Hahn A, Reising A, Rifai K,

Wedemeyer H, Bahr M, Kubicka S, Manns M, Gebel M. Evaluation of sound speed for detection of liver fibrosis: prospective comparison with transient dynamic elastography and histology. *J Ultrasound Med* 2010;29(11):1581-1588

Decker E, Engelmann G, Findeisen A, Gerner P, Laabeta M, Ney D, Posovszky C, Hoy L, Hornef MW. Cesarean Delivery Is Associated With Celiac Disease but Not Inflammatory Bowel Disease in Children. *Pediatrics* 2010;125(6):e1433-e1440

Demling A, Elter C, Heidenblut T, Bach FW, Hahn A, Schwestka-Polly R, Stiesch M, Heuer W. Reduction of biofilm on orthodontic brackets with the use of a polytetrafluoroethylene coating. *Eur J Orthod* 2010;32(4):414-418

- Derichs N, Sanz J, Von Kanel T, Stolpe C, Zapf A, Tümmler B, Gallati S, Ballmann M. Intestinal current measurement for diagnostic classification of patients with questionable cystic fibrosis: validation and reference data. *Thorax* 2010;65(7):594-599
- Durisin M, Bartling S, Arnoldner C, Ende M, Prokein J, Lesinski-Schiedat A, Lanfermann H, Lenarz T, Stöver T. Cochlear osteoneogenesis after meningitis in cochlear implant patients: a retrospective analysis. *Otol Neurotol* 2010;31(7):1072-1078
- Eisele M, van den Bussche H, Koller D, Wiese B, Kaduszkiewicz H, Maier W, Glaeske G, Steinmann S, Wegscheider K, Schön G. Utilization patterns of ambulatory medical care before and after the diagnosis of dementia in Germany-results of a case-control study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;29(6):475-483
- Erdmann J, Willenborg C, Nahrstaedt J, Preuss M, König IR, Baumert J, Linsel-Nitschke P, Gieger C, Tennstedt S, Belcredi P, Aherrahrou Z, Klopp N, Loley C, Stark K, Hengstenberg C, Bruse P, Freyer J, Wagner AK, Medack A, Lieb W, Grosshennig A, Sager HB, Reinhardt A, Schäfer A, Schreiber S, El Mokhtari NE, Raaz-Schrauder D, Illig T, Garlachs CD, Ekici AB, Reis A, Schrezenmeir J, Rubin D, Ziegler A, Wichmann HE, Doering A, Meisinger C, Meitinger T, Peters A, Schunkert H. Genome-wide association study identifies a new locus for coronary artery disease on chromosome 10p11.23. *Eur Heart J* 2011;32(2):158-168
- Fleischmann A, Rocha C, Schobinger S, Seiler R, Wiese B, Thalmann GN. Androgen receptors are differentially expressed in Gleason patterns of prostate cancer and down-regulated in matched lymph node metastases. *Prostate* 2011;71(5):453-460
- Flucke U, Flucke MT, Hoy L, Breuer E, Goebels R, Rhiem K, Schmutzler R, Winzenried H, Braun M, Steiner S, Buettner R, Gevensleben H. Distinguishing medullary carcinoma of the breast from high-grade hormone receptor-negative invasive ductal carcinoma: an immunohistochemical approach. *Histopathology* 2010;56(7):852-859
- Franzke T, Frömke C, Jähne J. Postoperativer Hypoparathyreoidismus: Risikofaktoren und ambulante Nachsorge nach Schilddrüsenresektionen. *Chirurg* 2010;81(10):909-914
- Freudenberg LS, Jentzen W, Petrich T, Frömke C, Marlowe RJ, Heusner T, Brandau W, Knapp WH, Bockisch A. Lesion dose in differentiated thyroid carcinoma metastases after rhTSH or thyroid hormone withdrawal: (124)I PET/CT dosimetric comparisons. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(12):2267-2276
- Herold C, Gohritz A, Meyer-Marcotty M, Steiert A, Jokuszies A, Vaske B, Vogt PM. Is There an Association between Comorbidities and the Outcome of Microvascular Free Tissue Transfer? *J Reconstr Microsurg* 2011;27(2):127-132
- Heuser M, Zapf A, Morgan M, Krauter J, Ganser A. Myeloid growth factors in acute myeloid leukemia: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Hematol* 2011;90(3):273-281
- Hörmansdörfer C, Corral A, Scharf A, Vaske B, Hillemanns P, Schmidt P. Comparacion de los metodos actuales de cribado prenatal del sindrome de down. *Rev Esp Salud Publica* 2010;84(1):43-51
- Illsinger S, Janzen N, Lücke T, Bednarczyk J, Schmidt KH, Hoy L, Sander J, Das AM. Cyclosporine A: impact on mitochondrial function in endothelial cells. *Clin Transplant* 2010;DOI: 10.1111/j.1399-0012.2010.01301.x
- Illsinger S, Janzen N, Sander S, Schmidt KH, Bednarczyk J, Mallunat L, Bode J, Hageböbling F, Hoy L, Lücke T, Hass R, Das A. Preeclampsia and HELLP-Syndrome: Impaired Mitochondrial Function in Umbilical Endothelial Cells. *Reprod Sci* 2010;17(3):219-226
- Isaac M, Koch A. The risk of death among adult participants in trials of antipsychotic drugs in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010;20(3):139-145
- Ivanyi P, Winkler T, Grosshennig A, Reuter C, Merseburger AS, Ganser A, Grünwald V. Treatment with tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma is associated with drug-induced hyperparathyroidism: a single center experience in 59 patients. *World J Urol* 2010;28(3):311-317
- Jessen F, Kaduszkiewicz H, Daerr M, Bickel H, Pentzek M, Riedel-Heller S, Wagner M, Weyerer S, Wiese B, van den Bussche H, Broich K, Maier W. Anticholinergic drug use and risk for dementia: target for dementia prevention. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010;260 Suppl 2:S111-5
- Jessen F, Wiese B, Bachmann C, Eifflaender-Gorfer S, Haller F, Kölsch H, Luck T, Mösch E, van den Bussche H, Wagner M, Wollny A, Zimmermann T, Pentzek M, Riedel-Heller SG, Romberg HP, Weyerer S, Kaduszkiewicz H, Maier W, Bickel H, German Study on Aging Cognition and Dementia in Primary Care Patients Study Group. Prediction of dementia by subjective memory impairment: effects of severity and temporal association with cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(4):414-422
- Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Van den Bussche H, Bachmann C, Wiese B, Bickel H, Mösch E, Romberg HP, Jessen F, Cvetanovska-Pllashniku G, Maier W, Riedel-Heller SG, Luppä M, Sandholzer H, Weyerer S, Mayer M, Hofmann A, Fuchs A, Abholz HH, Pentzek M, AgeCoDe Study Group. Do general practitioners recognize mild cognitive impairment in their patients? *J Nutr Health Aging* 2010;14(8):697-702
- Karst M, Schneidewind D, Scheinichen D, Juettner B, Bernateck M, Molsberger A, Parlesak A, Passie T, Hoy L, Fink M. Acupuncture induces a pro-inflammatory immune response intensified by a conditioning-expectation effect. *Forsch Komplementmed* 2010;17(1):21-27
- Khawaja A, Petrovic R, Safer A, Baas T, Dössel O, Fischer R. Analyzing Thorough QT Study 1 & 2 in the Telemetric and Holter ECG Warehouse (THEW) using Hannover ECG System HES: A validation study. *Comp cardiol* 2010;37:349-352
- Klauschies F, Gützkow T, Hinkelmann S, von Messling V, Vaske B, Herrler G, Haas L. Viral infectivity and intracellular distribution of matrix (M) protein of canine distemper virus are affected by actin filaments. *Arch Virol* 2010;155(9):1503-1508

- Koller D, Eisele M, Kaduszkiewicz H, Schön G, Steinmann S, Wiese B, Glaeske G, van den Bussche H. Ambulatory health services utilization in patients with dementia - Is there an urban-rural difference? *Int J Health Geogr* 2010;9:59
- Kruschinski C, Sczepanek J, Wiese B, Breull A, Junius-Walker U, Hummers-Pradier E. A three-group comparison of acute-onset dizzy, long-term dizzy and non-dizzy older patients in primary care. *Aging Clin Exp Res* 2010;DOI: 10.3275/7231
- Kuhnert R, Hecker H, Poethko-Müller C, Schlaud M, Vennemann M, Whitaker HJ, Farrington CP. A modified self-controlled case series method to examine association between multidosed vaccinations and death. *Stat Med* 2010;DOI: 10.1002/sim.4120
- Langer C, Schroeder J, Peterschroeder A, Vaske B, Faber L, Welge D, Niethammer M, Lamp B, Butz T, Bitter T, Oldenburg O, Horstkotte D. The potential of multi-slice computed tomography based volumetry for demonstrating reverse remodeling induced by cardiac resynchronization therapy. *Comput Med Imaging Graph* 2010;34(5):388-393
- Lüers C, Schmidt A, Wachter R, Fritzsche F, Sutcliffe A, Kleta S, Zapf A, Hagenah G, Binder L, Maisch B, Pieske B. Serial NT-proBNP measurements for risk stratification of patients with decompensated heart failure. *Herz* 2010;35(7):488-495
- Lüllmann B, Leonhardt J, Metzelder M, Hoy L, Gerr H, Linderkamp C, Klein C, Grigull L. Pain reduction in children during port-a-cath catheter puncture using local anaesthesia with EMLA. *Eur J Pediatr* 2010;169(12):1465-1469
- Luppa M, Riedel-Heller SG, Luck T, Wiese B, van den Bussche H, Haller F, Sauder M, Mosch E, Pentzek M, Wollny A, Eisele M, Zimmermann T, König HH, Maier W, Bickel H, Werle J, Weyerer S, For the AgeCoDe study group. Age-related predictors of institutionalization: results of the German study on ageing, cognition and dementia in primary care patients (AgeCoDe). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2010;DOI: 10.1007/s00127-010-0333-9
- Mattner F, Biertz F, Ziesing S, Gastmeier P, Chaberny IF. Long-term persistence of MRSA in re-admitted patients. *Infection* 2010;38(5):363-371
- Meckfessel S, Stühmer C, Bormann KH, Kupka T, Behrends M, Matthies H, Vaske B, Stiesch M, Gellrich NC, Rücker M. Introduction of e-learning in dental radiology reveals significantly improved results in final examination. *J Craniomaxillofac Surg* 2011;39(1):40-48
- Meyer-Marcotty M, Jungling O, Vaske B, Vogt PM, Knobloch K. Standardized combined cryotherapy and compression using Cryo/Cuff after wrist arthroscopy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011;19(2):314-319
- Müther J, Abholz HH, Wiese B, Fuchs A, Wollny A, Pentzek M. Are patients with dementia treated as well as patients without dementia for hypertension, diabetes, and hyperlipidaemia? *Br J Gen Pract* 2010;60(578):671-674
- Nellessen U, Zingel M, Hecker H, Bahnsen J, Borschke D. Effects of radiation therapy on myocardial cell integrity and pump function: which role for cardiac biomarkers? *Chemotherapy* 2010;56(2):147-152
- Pentzek M, Fuchs A, Wiese B, Abholz HH. Welche Informationen nutzen Hausärzte zur Einschätzung des kognitiven Status älterer nicht dementer Patienten? *Psychiatr Prax* 2010;37(8):377-383
- Petersen A, Ayerle GM, Frömke C, Hecker H, Gross MM, for the ProGeb Study Team. The timing of interventions during labour: Descriptive results of a longitudinal study. *Midwifery* 2010;DOI: 10.1016/j.midw.2010.10.017
- Petrich T, Korkmaz Z, Krull D, Frömke C, Meyer GJ, Knapp WH. In vitro experimental (211)At-anti-CD33 antibody therapy of leukaemia cells overcomes cellular resistance seen in vivo against gemtuzumab ozogamicin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(5):851-861
- Rödiger T, Vogel S, Zapf A, Hülsmann M. Efficacy of different irrigants in the removal of calcium hydroxide from root canals. *Int Endod J* 2010;43(6):519-527
- Rodt T, von Falck C, Dettmer S, Halter R, Maus R, Ask K, Kolb M, Gauldie J, Laenger F, Hoy L, Welte T, Galanski M, Maus UA, Borlak J. Micro-computed tomography of pulmonary fibrosis in mice induced by adenoviral gene transfer of biologically active transforming growth factor-beta1. *Respir Res* 2010;11(1):181
- Satzger I, Meier A, Hoy L, Volker B, Kapp A, Hauschild A, Gutzmer R. Sentinel Node Dissection Delays Recurrence and Prolongs Melanoma-Related Survival: An Analysis of 673 Patients from a Single Center with Long-Term Follow-Up. *Ann Surg Oncol* 2011;18(2):514-520
- Schöner A, Adham I, Mauceri G, Marohn B, Vaske B, Schmidtke J, Schubert S. Partial rescue of the Kit-deficient testicular phenotype in KitW-v/KitW-v Tg(TSPY) mice. *Biol Reprod* 2010;83(1):20-26
- Staboulidou I, Wüstemann M, Vaske B, Elsässer M, Hillemanns P, Scharf A. Quality assured ultrasound simulator training for the detection of fetal malformations. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89(3):350-354
- Te Wildt BT, Putzig I, Drews M, Lampen-Imkamp S, Zedler M, Wiese B, Dillo W, Ohlmeier MD. Pathological Internet use and psychiatric disorders: a cross-sectional study on psychiatric phenomenology and clinical relevance of Internet dependency. *Eur J Psych* 2010;24(3):136-145
- Tischendorf JJ, Gross S, Winograd R, Hecker H, Auer R, Behrens A, Trautwein C, Aach T, Stehle T. Computer-aided classification of colorectal polyps based on vascular patterns: a pilot study. *Endoscopy* 2010;42(3):203-207
- Tomás MSJ, Bru E, Wiese B, Nader-Macias MEF. Optimization of low-cost culture media for the production of Biomass and Bacteriocin by a Urogenital Lactobacillus salivarius Strain. *Probiotics and Antimicrobial Proteins* 2010;2(1):2-11
- Winterhalter M, Munte S, Gerhard M, Danzeisen O, Jüttner T, Monaca E, Hoy L, Rahe-Meyer N, Kienbaum P. Prospective study comparing skin impedance with EEG parameters during the induction of anaesthesia with fentanyl and etomidate. *Eur J Med*

Res 2010;15(2):47-53

Zeckey C, Dannecker S, Hildebrand F, Mommsen P, Scherer R, Probst C, Krettek C, Frink M. Alcohol and multiple trauma-is there an influence on the outcome? Alcohol 2010;DOI: 10.1016/j.alcohol.2010.08.004

Abstracts

2010 wurden 22 Abstracts publiziert.

Promotionen

Anika Großhennig (Dr. rer. hum. biol.): Genetisch-epidemiologische Methoden zur Analyse komplexer kardiovaskulärer Phänotypen.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Koch, Armin (Prof. Dr.): Gutachter im Clinical Trials Program von DFG und BMBF und Mitglied der Scientific Advice Working Party (SAWP) und der Biostatistics Working Party (BSWP) der European Medicines Agency (ema), Mitglied im Vorstand des vom BMBF geförderten Kompetenznetzes ASCONET; Mitglied im wissenschaftlichen Beirat des IQWiG.

Wiese, Birgitt: Mitglied des Vorstandes des vom BMBF geförderten Kompetenznetzes Demenzen.

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

■ **Direktor: Prof. Dr. Herbert K. Matthies** (Leiter MHH-Standort)

Tel.: 0511 / 532-6545 • E-Mail: matthies.herbert@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/230.html, www.plri.de

Forschungsprofil

Die Informatik hat heutzutage im medizinischen Bereich einen hohen Stellenwert. Dies spiegelt sich auch in der weitreichenden Integration des Peter L. Reichertz Instituts an seinen beiden Standorten - der Medizinischen Hochschule Hannover sowie der TU Braunschweig - sowohl in der Forschung als auch der Lehre wider.

Am Standort MHH liegt der Schwerpunkt auf der interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Informatik und Medizin in den folgenden Forschungsgebieten:

- E-Learning in der Medizin und Zahnmedizin
- Elektronische Prüfungen im Modellstudiengang Hannibal
- Verarbeitung und Visualisierung medizinischer Bilddaten
- Assistierende Gesundheitstechnologien
- Medizinisches Data Mining

Die Vermittlung medizinischen Wissens in der Aus-, Weiter- und Fortbildung kann durch die Verwendung didaktisch aufbereiteter multimedialer Lehrinhalte unterstützt werden; komplexe Sachverhalte, medizinische Verfahren, Untersuchungs- und OP-Techniken lassen sich so anschaulich vermitteln. Ziel ist die Konzeption und Realisierung webbasierter Lern- und Prüfungsmethoden zur Vermittlung und Überprüfung von Faktenwissen und prozeduralem Wissen wie klinischen Fähigkeiten und medizinischen Handlungsweisen. Hierbei können auch individuelle Lehr- und Lernerfahrungen verschiedener Nutzergruppen - z.B. beim regulären Studentenunterricht oder in der Fort- und Weiterbildung medizinischen Fachpersonals - mit einfließen. Die Umsetzung der Inhalte in diversen Projekten wird wissenschaftlich begleitet. Unterstützt wird die Entwicklung durch den Einsatz unterschiedlicher Web 2.0-Technologien, z.B. der Verwendung von AJAX-Technologien zur Gestaltung der Inhalte oder der Integration von Podcasts. Dies ermöglicht eine praxisnahe und realistische Vermittlung des Lernstoffes. Zusätzliche Fragemodule, die zu jeder Lerneinheit erstellt werden können, erlauben den Lernenden die Überprüfung des eigenen Lernfortschrittes. Schwerpunkt der Forschungsarbeiten ist die Realisierung webbasierter E-Learning-Module für die vorklinische und klinische Ausbildung in der Medizin und Zahnmedizin.

Im Bereich der medizinischen Bildverarbeitung und Visualisierung liegt der Schwerpunkt auf der möglichen Unterstützung medizinischer Abläufe. Bei der Bewältigung der immer größer werdenden Datenflut in diesem Bereich kann die medizinische Informatik Hilfestellung leisten, wie z.B. bei einer optimierten Visualisierung durch Volumenrendering, aber auch Segmentierung der Bilddaten zur Hervorhebung relevanter anatomischer Strukturen. Durch die im November 2009 neu hinzugekommene Juniorprofessur für „Klinische Informatik“ von Prof. Marscholke erweitert sich das Forschungsgebiet des Peter L. Reichertz Instituts für Medizinische Informatik am Standort Hannover.

Die Gruppe für Klinische Informatik wird den Einsatz assistierender Gesundheitstechnologien in der Versorgung sowie sensorerweiterte Informationssysteme erforschen, die neue Formen von Daten bzw. Informationen integrieren und verarbeiten können. Ein weiterer Schwerpunkt ist das medizinische Data Mining. Der zunehmende Einsatz von Informations- und Kommunikationstechnologien in der klinischen Versorgung sowie der Aufbau spezialisierter Forschungsdatenbanken bietet die Möglichkeit, neue Zusammenhänge über die Entstehung und den Verlauf von Erkrankungen zu erforschen.

Forschungsprojekte

Niedersächsischer Forschungsverbund Gestaltung altersgerechter Lebenswelten (GAL) - AP 4: Sensorbasierte Sturzprävention und -erkennung

Inhaltliches Ziel des Forschungsverbunds ist es, neue Verfahren der Informations- und Kommunikationstechnik für altersgerechte Lebenswelten zu identifizieren, weiterzuentwickeln und zu evaluieren. Der Schwerpunkt liegt dabei zum einen auf neuen assistierenden Technologien zur besseren Unterstützung von Bedürfnissen des täglichen Lebens und zur Erhaltung von Selbständigkeit und Lebensqualität. Zielgruppe sind vor allem Menschen in der zweiten Lebenshälfte, welche diese Technologien nach individuellem Bedarf barrierefrei nutzen können sollen, aber auch Personen aus deren sozialem Umfeld (Angehörige, Ärzte, Pflegekräfte). Auch diese Personen sollen bei der Bewältigung des Alltags bzw. bei deren Versorgungsaufgaben unterstützt werden. Die Technologien sollen jedoch auch dazu beitragen, mittels Sensortechnologie und sensor-erweiterten Informationssystemen insbesondere bei älteren Menschen Krankheiten frühzeitig zu erkennen bzw. neue Formen der Versorgung chronisch Kranker zu ermöglichen.

Das Peter L. Reichertz Institut für Medizinische Informatik (Standort MHH) ist - vertreten durch Prof. Dr. Dr. Marschollek - mit der Leitung des Arbeitspaketes 4: „Sensorbasierte Sturzprävention und -erkennung“ maßgeblich an dem Forschungsverbund beteiligt. Der Sturz ist eine der häufigsten Ursachen für die Einschränkung der Unabhängigkeit älterer Menschen. Die Inzidenzrate von Sturzereignissen in der Bevölkerungsgruppe der Über-65-Jährigen liegt bei 25,1% (Männer) bis 37% (Frauen). Diese Zahl steigt, betrachtet man die Über-80-Jährigen, auf über 50% pro Jahr. In stationären Pflegeeinrichtungen sind es jedes Jahr 50% der Bewohner, die mindestens einmal stürzen. In Deutschland zeigen neuere Daten höhere Sturzraten im Krankenhaus (4.7/1000 Bettentage) als in Pflegeheimen (4.5/1000 Bettentage), wobei Stürze am häufigsten in den geriatrischen Kliniken - mit 9.1/1000 Bettentage - zu finden sind.

Zu den zum Teil schwerwiegenden Folgen von Stürzen zählen interventionspflichtige Verletzungen. Für 20% der älteren Menschen bedingt ein Sturz eine schwere Pflegebedürftigkeit und den Umzug in ein Pflegeheim. Mindestens 20% der Stürze haben eine Verletzung zur Folge, wobei Frakturen bei bis zu 56% der Verletzten auftreten. Bedeutend ist auch die Mortalität der Menschen mit Schenkelhalsfraktur, welche eine der häufigsten Frakturen nach Sturz ist. Jeder Dritte verstirbt innerhalb eines Jahres aufgrund verschiedener Ursachen. Stürze sind die fünfthäufigste Todesursache nach Verletzungen im Alter. Bei jedem zweiten Sturz, kommt es zu einer Abnahme der Mobilität des Gestürzten. Die durch einen Sturz im Alter bedingte Abnahme der Lebensqualität hängt stark von einer verringerten oder fehlenden Mobilität, der Inanspruchnahme einer professionellen Pflege, der Fähigkeit, die Aktivitäten des täglichen Lebens selbständig auszuüben und dem Vorhandensein einer vertrauten Umgebung ab. Daher ist das Sturzsyndrom eine der häufigsten Ursachen für eine reduzierte Lebensqualität im Alter. Neben den physischen Konsequenzen führen stattgehabte Stürze häufig auch zum sog. „Post-Fall-Syndrom“: Die Angst vor erneuten Stürzen führt in einen Kreislauf mit verringerter Mobilität, erhöhter Sturzgefährdung, sozialer Isolation und weiteren Konsequenzen wie z. B. auch einem erhöhten Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses.

Die Gesundheitskosten für sturzbedingte Verletzungen bei Über-65-Jährigen werden in Deutschland mit etwa einer Milliarde Euro und in den USA - je nach Studie - mit 12,6 bis 19 Milliarden Dollar beziffert. Aufgrund der demographischen Entwicklung - die nach Schätzungen des Statistischen Bundesamtes mit einer Verdreifachung der Anzahl der Über-80-Jährigen einhergehen wird - ist mit einer weiteren Steigerung dieser Kosten zu rechnen.

Bisher konnte das Sturzrisiko durch multidisziplinäre, multifaktorielle Gesundheits- und Risikofaktorscreening-Programme in Verbindung mit interventionellen Programmen um maximal 18% reduziert werden. Ziel des Arbeitspaketes 4 ist es, diesen Anteil durch neuartige technologische Ansätze zu erhöhen. Erste Studienergebnisse des laufenden Projektes zeigen, dass ein Teil der Sturzereignisse durch die ambulante Vermessung von ganganalytischen Langzeitparametern vorhergesagt werden kann. Diesen Patienten kann frühzeitig eine risikosenkende Intervention angeboten werden.

■ Projektleitung: Marschollek, Michael (Prof. Dr. med. Dr.-Ing.), MHH, Steinhagen-Thiessen, Elisabeth (Prof. Dr. med.), Charité Berlin; Kooperationspartner: Forschungsgruppe Geriatrie, Charité Berlin Institut für Robotik und Prozessinformatik, TU Braunschweig Institut für Betriebssysteme und Rechnerverbund, TU Braunschweig Kompetenzzentrum HörTech (Oldenburg), Fraunhofer Institut für Digitale Medientechnologie (Oldenburg); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Weitere Forschungsprojekte

Management dynamischer Wissensräume

■ Projektleitung: Matthies, Herbert (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ammann, Alexander, Quintessenz Verlags-GmbH Berlin, Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. Dr.), Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der MHH; Förderung: PPP (MHH + Quintessenz)

Anwendungsmöglichkeiten mobiler Assistenzsysteme in Klinik und Alltag - iPad-Entwicklungen an der Medizinischen Hochschule Hannover

■ Projektleitung: Albrecht, Urs-Vito (Dr. med), Krückeberg, Jörn (Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: Meyenburg-Altward, Iris (Dipl. Pflegewirtin), Leitung Pflege der MHH; Förderung: LOM

MicroScout - mikroskopisches Assistenzsystem in der feingeweblichen Diagnostik

■ Projektleitung: Albrecht, Urs-Vito (Dr. med), von Jan, Ute (Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: Institut für Rechtsmedizin (MHH), Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM), Abteilung Pathologie; Förderung: LOM

Niedersächsisches Netzwerk für eAssessment und ePrüfungen (N2E2)

■ Projektleitung: Markus, Holger (Dr. med. dent., MA); Kooperationspartner: Leibniz Universität Hannover und ELAN e.V.; Förderung: Land Niedersachsen

Forensikon - Telemedizinische Befundkommunikation zu Fragen des sexuellen Kindesmissbrauchs und der körperlichen Kindesmisshandlung

■ Projektleitung: Albrecht, Urs-Vito (Dr. med.), Debertain, Anette Solveig (PD Dr. med); Kooperationspartner: Institut für Rechtsmedizin (MHH), Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen, IT-Choice Software AG; Förderung: PPP (MHH + IT-Choice Software AG), Land Niedersachsen

Originalpublikationen

Ammann A, Kiss T, Klebba A, Matthies HK. The next generation of patient education: multilingual Dental Explorer 3D. *Int J Comput Dent* 2010;13(1):43-55

Behrends M, Krückeberg J, Haller H, Matthies H. Gruppenarbeit mit Wikis - Hausaufgabenbearbeitung im Propädeutikum des Modellstudiengangs Medizin an der Medizinischen Hochschule Hannover. *GMS Med Inf Biom Epidemiol* 2010;6(2):Doc09

Gövercin M, Költzsch Y, Meis M, Wegel S, Gietzelt M, Spehr J, Winkelbach S, Marschollek M, Steinhagen-Thiessen E. Defining the user requirements for wearable and optical fall prediction and fall detection devices for home use. *Inform Health Soc Care* 2010;35(3-4):177-187

Gövercin M, Missala IM, Marschollek M, Steinhagen-Thiessen E. Virtual rehabilitation and telerehabilitation for the upper limb: A geriatric review. *GeroPsych: The Journal of Gerontopsychology and Geriatric Psychiatry* 2010;23(2):79-90

Gusew N, Gerlach A, Bartkiewicz T, Goldapp M, Haux R, Heller U, Hellrung N, Kierdorf HP, Kleinschmidt T, Markurth U, Marschollek M, Plischke M, Schubert R, Seidel C, Wiegmann H. eHealth vision towards cooperative patient care-domain fields and architectural challenges of regional health care networks. *Stud Health Technol Inform* 2010;160(Pt 1):386-390

Haux R, Hein A, Eichelberg M, Appell JE, Appelrath HJ, Bartsch C, Bisitz T, Bitzer J, Blau M, Boll S, Buschermöhle M, Büsching F,

Erdmann B, Fachinger U, Felber J, Fleuren T, Gietzelt M, Götze S, Góvercin M, Helmer A, Heuten W, Hohmann V, Huber R, Hülsken-Giesler M, Jacobs G, Kayser R, Kerling A, Klingenberg T, Költzsch Y, Kunemund H, Kunze J, Ludwig W, Marscholke M, Martens B, Meis M, Michael Meyer E, Meyer J, Nebel W, Neyer FJ, Okken PK, Remmers H, Rolker-Denker L, Rohdenburg T, Schilling M, Schulze GC, Song B, Spehr J, Steinhagen-Thiessen E, Tegtbur U, Thoben W, Van Hengel P, Wabnik S, Wahl F, Wegel S, Wilken O, Winkelbach S, Wist T, Wittrock M, Wolf KH, Wolf L, Derlaan MZ. The Lower Saxony research network design of environments for ageing: towards interdisciplinary research on information and communication technologies in ageing societies. *Inform Health Soc Care* 2010;35(3-4):92-103

Hülsken-Giesler M, Remmers H, Meis M, Góvercin M, Költzsch Y, Hein A, Marscholke M. Bedarfserhebung zur Entwicklung assistiver Technologien für pflegebedürftige und sturzgefährdete Patienten - pflegewissenschaftliche Implikationen. In: Deutscher AAL-Kongress mit Ausstellung, VDI-VDE Innovation + Technik GmbH [Hrsg.]: Ambient assisted living 2010: 3. Deutscher AAL-Kongress mit Ausstellung Assistenzsysteme im Dienste des Menschen - Zuhause und Unterwegs, 26. - 27. Januar 2010 in Berlin. Berlin u.a.: VDE-Verl., 2010;

Ludwig W, Wolf KH, Duwenkamp C, Gusew N, Hellrung N, Marscholke M, Von Bargen T, Wagner M, Haux R. Health information systems for home telehealth services-a nomenclature for sensor-enhanced transinstitutional information system architectures. *Inform Health Soc Care* 2010;35(3-4):211-225

Marscholke M, Rehwald A, Gietzelt M, Song B, Wolf KH, Haux R. Daily activities and fall risk-a follow-up study to identify relevant activities for sensor-based fall risk assessment. *Stud Health Technol Inform* 2010;160(Pt 1):68-72

Meckfessel S, Stühmer C, Bormann KH, Kupka T, Behrends M, Matthies H, Vaske B, Stiesch M, Gellrich NC, Rücker M. Introduction of e-learning in dental radiology reveals significantly improved results in final examination. *J Craniomaxillofac Surg* 2011;39(1):40-48

Schulze M, Song B, Gietzelt M, Wolf KH, Kayser R, Tegtbur U, Marscholke M. Supporting rehabilitation training of COPD patients through multivariate sensor-based monitoring and autonomous control using a Bayesian network: prototype and results of a feasibility study. *Inform Health Soc Care* 2010;35(3-4):144-156

Song B, Marscholke M, Wolf KH, Gietzelt M, Franken T, Haux R. A home-centered ICT architecture for health-enabling technologies. *Stud Health Technol Inform* 2010;160(Pt 1):48-52

Übersichtsarbeiten

Haux R, Gietzelt M, Hellrung N, Ludwig W, Marscholke M, Rust S, Schulze M, Song B, von Bargen T, Wolf KH. Der Mensch im Fokus der Gesundheitsversorgung: Was können assistierende Gesundheitstechnologien dazu beitragen? > 2010;11-17

Buchbeiträge, Monografien

Ammann A, Klebba A, Krückeberg J, Matthies H. The Next Generation of Patient Education: Multilingual Dental Explorer 3D. In: Abas Z.

[Hrsg.]: Proceedings of Global Learn Asia Pacific 2010. Chesapeake, VA: AACE, 2010. S.55-62

Behrends M, Matthies HK. Significant Factors in Learning Situations - Research results of a web-based Repertory Grid Survey. In: Bourne D, Fromm M. [Hrsg.]: Construing PCP: New Contexts and Perspectives: 9th EPCA Conference Proceedings. Norderstedt: bod, 2010. S.294-299

Helmer A, Song B, Ludwig W, Schulze M, Eichelberg M, Hein A, Tegtbur U, Kayser R, Haux R, Marscholke M. A sensor-enhanced health information system to support automatically controlled exercise training of COPD patients. In: International Conference on Pervasive Computing Technologies for Healthcare, Institute for Computer Sciences Social-Informatics and Telecommunications Engineering. [Hrsg.]: 2010 4th International Conference on Pervasive Computing Technologies for Healthcare Pervasive Health 2010. Gent: ICST, 2009. S.1-6

Abstracts

2010 wurden 16 Abstracts publiziert.

Wissenschaftspreise

Albrecht, Urs-Vito (Dr. med.): Karl Storz Innovationspreis Telemedizin der Deutschen Gesellschaft für Telemedizin für das „Online-Konsil Forensikon“.

Matthies, Herbert K. (Prof. Dr.): Health Media Award: 1. Preis in der Kategorie "Patientenkommunikation" für "Dental Explorer 3D" (Team-Mitarbeit in einem PPP MHH/Quintessenz Verlag Berlin. Hauptverantwortlicher: W. Kohlbach).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Matthies, Herbert (Prof. Dr.): Mitglied des BMBF-Gutachtergremiums Telematik/Telemedizin; DFG-Gutachter; Vorstand des ELAN e.V. (E-Learning Academic Network Niedersachsen); Mitglied des Gutachtergremiums der Akkreditierungsagentur für Studiengänge der Ingenieurwissenschaften, der Informatik, der Naturwissenschaften und der Mathematik (ASIIN, Düsseldorf).

Krückeberg, Jörn (Dr. rer. biol. hum.): Berater des Education Committee der World Dental Federation (FDI).

TwinCore

Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH

- **Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Ulrich Kalinke**
- **Institut für Experimentelle Infektionsforschung: Prof. Dr. Ulrich Kalinke**
- **Abteilung Experimentelle Virologie: Prof. Dr. Thomas Pietschmann**
- **Institut für Infektionsimmunologie: Prof. Dr. Tim Sparwasser**
- **Abteilung Pathophysiologie bakterieller Biofilme: Prof. Dr. Susanne Häußler**

Tel.: 0511 / 220027-0 • E-Mail: twincore@twincore.de • www.twincore.de

Forschungsprofil

TWINCORE, das Translationszentrum von HZI und MHH

TWINCORE, Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH ist eine Gemeinschaftseinrichtung des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig und der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH). Ziel von TWINCORE ist es, die herausragenden Expertisen von HZI und MHH im Bereich der Infektionsforschung in einem gemeinsamen Zentrum unter dem Gesichtspunkt der Translationsforschung zu fördern und weiterzuentwickeln. Dabei soll die translationale Forschung so interpretiert werden, dass einerseits neueste Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung leichter ihren Weg zum Patienten finden und umgekehrt, dass offene Fragen aus der klinischen Praxis zur Kenntnis der Forscher gelangen. Ein wichtiger Teil der Arbeit am TWINCORE ist auch die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit regulatorischen Fragen im Zusammenhang mit der Genehmigung und Durchführung von klinischen Prüfungen. Insbesondere im Vorfeld früher klinischer Prüfungen treten vermehrt komplexe Fragen auf wie z.B. die Aussagekraft von Tierexperimenten für die Bestimmung der Sicherheit und Effizienz neuer Medikamente. TWINCORE trägt dazu bei, dass neue Behandlungsoptionen zur Prophylaxe und Therapie von Infektionserkrankungen erarbeitet werden, und dass im Vorfeld der Erprobung neuer Ansätze im Menschen eine solide wissenschaftliche Basis zur Minimierung von Risiken erarbeitet wird. Die Forschung am TWINCORE fokussiert sich auf die Analyse von Erreger-Wirt-Interaktionen. Aus diesen Kenntnissen können sich neue Ansätze zur Inhibition von Erregern und zur Entwicklung neuer Impfstrategien ableiten. Schließlich sollen neue vorklinische Modelle erarbeitet werden. Im Folgenden sind die Forschungsschwerpunkte von TWINCORE skizziert.

Analyse von Erreger-Wirt-Interaktionen

Eine phylogenetisch sehr lange Koevolution hat dazu geführt, dass Erreger und Wirt in der Regel komplexe Strategien entwickelt haben, die ein Überleben sowohl der Wirtspopulation als auch der Erregerpopulation erlauben. Auf zellulärer Ebene spielen dabei Mechanismen der intrinsischen Immunität eine Rolle. Am TWINCORE wird untersucht, welchen Einfluss solche Faktoren auf die Wirts- und Gewebespezifität von Erregern wie z.B. das Hepatitis C Virus (HCV) haben. Seit einigen Jahren ist bekannt, dass für die Induktion schützender Immunantworten neben der Erkennung von „Fremd“ auch die Vermittlung von „Gefahrensignalen“ über Mustererkennungsrezeptoren eine zentrale Rolle spielt. Die Analyse zum Einfluss der Aktivierung von Mustererkennungsrezeptoren auf die Ausprägung Erreger-spezifischer Immunantworten ist Gegenstand intensiver Untersuchungen. Ein weiterer Fokus ist die Untersuchung der Interaktionen zwischen der angeborenen und der erworbenen Immunität. Dabei werden sowohl akute als auch chronische Infektionsverläufe

untersucht. Erreger haben verschiedene Strategien zur Unterwanderung der Wirtsimmunität entwickelt. Es werden Erreger-kodierte Faktoren untersucht, die das Immungeschehen beeinflussen. Weiterhin wird der Einfluss regulatorischer Immunzellen auf Infektionsverläufe analysiert. Ein wichtiges Thema ist die Erreger-vermittelte Tumorbildung, da es insbesondere im Fall der chronischen HCV Infektion zur Entwicklung eines Leberkarzinoms kommen kann.

Neue Mechanismen zur Erreger-Inhibition

Nach dem Siegeszug der Antibiotika für die Behandlung bakterieller Infektionen sind in den letzten Jahrzehnten wichtige Durchbrüche bei der Entwicklung antiviraler Substanzen gelungen. Am TWINCORE werden neue Wege zur Inhibition der Erreger-Vermehrung gesucht. In Zusammenarbeit mit dem HZI und der Leibniz Universität Hannover werden Biostoffbanken nach antiviralen und antibakteriellen Substanzen durchsucht. Dafür werden neue Zellkulturmethoden eingesetzt, die es erlauben z.B. gezielt nach Inhibitoren der HCV Vermehrung zu suchen. Ein weiterer wichtiger Fokus stellt die Suche nach Inhibitoren der bakteriellen Biofilm-Bildung dar, die insbesondere bei chronischen Infektionen eine Rolle spielt. Auch wird nach neuen gentherapeutischen Ansätzen zur Behandlung von Infektionen gesucht. Ferner wird geprüft, ob Erreger-kodierte Immunmodulatoren potentielle Zielstrukturen für neue therapeutische Ansätze darstellen.

Neue Impfstrategien

Die Schutzimpfung ist eine der erfolgreichsten medizinischen Errungenschaften. Trotzdem gibt es immer noch zahlreiche Infektionen, gegen die keine Schutzimpfungen verfügbar sind. Am TWINCORE werden neue Impfstrategien entwickelt. In diesem Zusammenhang werden z.B. Virus-ähnliche Partikel als Impfvektoren erprobt und es werden Verfahren untersucht, um in vivo „kreuzpräsentierende“ dendritische Zellen spezifisch mit Antigenen zu beladen. Eine interessante Option stellt die Verstärkung von Immunantworten durch die Beeinflussung regulatorischer T-Zellen dar. Derzeit gibt es noch vergleichsweise wenige zugelassene Adjuvanzien zur Verstärkung von Immunantworten bei der Impfung. Am TWINCORE werden in Zusammenarbeit mit dem HZI neue Adjuvanzien untersucht. Auch wird der Frage nachgegangen, ob Zytokine als natürliche Adjuvanzien für gewisse Impfprotokolle geeignet sind.

Neue vorklinische Modelle

Neue in der Grundlagenforschung erarbeitete therapeutische oder prophylaktische Ansätze müssen vor der Ersterprobung im Menschen umfangreichen präklinischen Tests unterzogen werden. Am TWINCORE werden neue Modelle entwickelt, die bessere Vorhersagen bezüglich der Reaktionen im Menschen erlauben sollen. Ein wichtiger Fokus unter diesem Gesichtspunkt ist die Humanisierung von Mäusen. Dabei wird einerseits daran gearbeitet, Mäuse mit menschlichen Zellen so zu behandeln, dass sich in den Tieren Komponenten des menschlichen Immunsystems entwickeln. Weiterhin werden Mausmodelle entwickelt, in denen menschliche Vorläuferzellen zur Ausbildung von Lebergewebe beitragen. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die genetische Humanisierung über BAC-vermittelte Transgenese. Diese Methode erlaubt z.B. die Expression humaner Rezeptoren auch im Stroma. Weiterhin können in der menschlichen Population exprimierte allelische Formen z.B. von Muster-Erkennungsrezeptoren exprimiert werden, um deren Funktion in einem Tiermodell zu untersuchen. Ein weiterer Aspekt ist die Untersuchung von Effekten, die von den konstanten Anteilen menschlicher Antikörper vermittelt werden. Schließlich ist die Entwicklung von Methoden zur denovo-Generierung von Leberzellen aus menschlichen Vorläuferzellen ein wichtiger Fokus.

Arbeitsgruppen

TWINCORE ist im August 2008 feierlich eingeweiht worden. Seit 2009 sind alle wichtigen Leitungspositionen besetzt. Derzeit arbeiten am TWINCORE Prof. Kalinke als Geschäftsführender Direktor von TWINCORE und als Direktor des Instituts für Experimentelle Infektionsforschung, Prof. Pietschmann als Direktor der Abteilung für Experimentelle Virologie,

TWINCORE

Prof. Sparwasser als Direktor des Instituts für Infektionsimmunologie und Frau Prof. Häußler als Direktorin der Abteilung für Pathophysiologie Bakterieller Biofilme. Die detaillierten Berichte aus den einzelnen Organisationseinheiten finden sich weiter unten. Weiterhin ist die von Prof. Ott geleitete Translationale Forschungsgruppe für Zell- und Gentherapie am TWINCORE beheimatet. Diese Gruppe ist von Herrn Prof. Manns, Direktor der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der MHH, an das TWINCORE entsandt worden. Der Bericht dieser Gruppe ist im Bericht der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie aufgeführt.

Institut für Experimentelle Infektionsforschung

■ Leiter: Prof. Dr. Ulrich Kalinke

Tel.: 0511 / 220027-100 • E-Mail: twincore@twincore.de • www.twincore.de

Forschungsprofil

Nach Infektionen mit viralen Erregern wird meist innerhalb von Stunden eine Typ I Interferonantwort induziert, die das initiale Überleben des Wirts sichert. Erst nach Tagen ist die adaptive Immunität so weit aktiviert, dass die Erregervermehrung eingedämmt wird und die Erreger schließlich vollständig eliminiert werden. In früheren Arbeiten konnten wir zeigen, dass nach einer Infektion mit dem vesikulären Stomatitis Virus (VSV) wenige hoch spezialisierte Zellen, die auch als plasmazytoide dendritische Zellen (pDC) angesprochen werden, durch das Virus aktiviert werden und große Mengen an schützendem Typ I Interferon bilden. Unter der in vivo Selektion solcher Typ I Interferonantworten haben praktisch alle bisher genauer untersuchten Viren Mechanismen entwickelt, die die Induktion solcher Immunantworten oder die Signaltransduktion nach Bindung von Typ I Interferon an den Typ I Interferonrezeptor (IFNAR) inhibieren. Ein wichtiger Fokus unserer Arbeit ist die Frage, wie verschiedene Viren Typ I Interferonantworten induzieren und welche Typ I Interferon-inhibierende Faktoren sie kodieren. Derzeit liegt unser Forschungsschwerpunkt auf der Analyse der Induktion von Typ I Interferonantworten nach Stimulation von humanen pDC mit dem Hepatitis C Virus (HCV). Erste Resultate deuten an, dass verschiedene HCV Varianten unterschiedlich starke Typ I Interferonantworten induzieren. In der Zukunft sollen auch klinisch relevante HCV Isolate untersucht werden. Ein Ziel dieser Arbeiten ist die Identifikation von erreger- und wirtskodierten Faktoren, die die Qualität und die Quantität von HCV-induzierten Zytokinantworten beeinflussen. Obwohl verschiedene Erreger sehr starke, im Serum nachweisbare Typ I Interferonantworten induzieren, scheinen insbesondere die lokalen Verhältnisse einer Typ I Interferonantwort eine entscheidende Rolle zu spielen. Die genauen zeitlichen und räumlichen Verhältnisse von Typ I Interferonantworten, die nach Vakziniavirusinfektion von Mäusen induziert werden, sind Gegenstand umfangreicher Studien. Bei diesen Arbeiten ist es das Ziel besser zu verstehen, wo schützendes Interferon induziert wird, und wie dieses Zytokin Schutz vermittelt. Weiterhin untersuchen wir, wie Typ I Interferon die Ausbreitung von Erregern im zentralen Nervensystem verhindert. Zur Beantwortung dieser Frage werden Mäuse hergestellt, bei denen der Typ I Interferonrezeptor in ausgesuchten Zelltypen des zentralen Nervensystems deletiert ist.

In neueren Arbeiten haben wir gefunden, dass Typ I Interferone nicht nur antivirale Effekte vermitteln, sondern auch Immunfunktionen beeinflussen. Einerseits wird das Wanderungsverhalten von Lymphozyten im Blut und in sekundären lymphatischen Organen durch direkte Typ I Interferonstimulation massiv beeinflusst. Weiterhin konnten wir zusammen mit anderen Forschern zeigen, dass exogen verabreichtes Typ I Interferon wie ein natürliches Adjuvans wirkt und Immunantworten gegen schwache Antigene verstärkt. Tatsächlich kann nach Immunisierung mit Virus-ähnlichen Partikeln Typ I Interferon einen Einfluss auf die Ausbildung lang anhaltender Antikörperantworten haben, indem der Klassenwechsel von kurzlebigen Antikörperantworten der Klasse M (IgM) zu Antikörperantworten der Klasse G (IgG) unterstützt wird. Derzeit untersuchen wir, wann, wo und in welchen Mengen Typ I Interferon vorliegen muss, damit der Immunglobulinsubklassenwechsel unterstützt wird. Ergebnisse aus diesen Arbeiten können eine wichtige Rolle für die Impfstoff- und Adjuvansentwicklung spielen.

Antikörper sind vergleichsweise große Moleküle, deren variable Anteile Antigene spezifisch binden, während die konstanten Anteile über sogenannte Fc-Rezeptoren von anderen Körperzellen gebunden werden können. Die Fc-vermittelte Bindung konstanter Antikörperanteile kann unterschiedlichste Reaktionen auslösen. Bisher ist aber nur teilweise verstanden, welche Fc-Rezeptoren Antikörper der verschiedenen Subklassen binden und welchen Einfluss

diese Bindung auf das Immungeschehen im Körper hat. Dieser Fragestellung widmen wir uns derzeit intensiv, da monoklonale Antikörper eine immer wichtigere Rolle als innovative Arzneimittel zur Behandlung von Tumoren, Autoimmunerkrankungen und Infektionen spielen. Derzeit entwickeln wir neue Testmethoden, um die Interaktionen von Antikörpern mit Fc-Rezeptoren im menschlichen Körper besser vorhersagen zu können. Ein Fokus stellt die Analyse von monoklonalen Antikörpern dar, die über die Beeinflussung der Funktion regulatorischer T-Zellen wirken sollen.

Forschungsprojekte

Aufklärung der differentiellen signalübertragenden Eigenschaften von anti-humanen CD28-Superagonisten

Im März 2006 ist es in London bei der Ersterprobung im Menschen des anti-CD28 superagonistischen monoklonalen Antikörpers TGN1412 zu lebensbedrohlichen Nebenwirkungen gekommen. Obwohl in Vorexperimenten mit nicht-humanen Primaten keinerlei Anzeichen toxischer Nebenwirkungen zu beobachten waren, ist es in allen 6 TGN1412 behandelten Probanden zu schweren, lebensbedrohlichen Zytokinstürmen gekommen. Wir und andere Gruppen hatten sich der Ursachenforschung gewidmet, um besser zu verstehen, warum nicht-humane Primaten anders als Menschen auf die TGN1412-Behandlung reagierten und wie sich in der Zukunft derartige Zwischenfälle bei der Arzneimittelentwicklung vermeiden lassen. Im Rahmen des in Magdeburg angesiedelten SFB854 untersuchen wir zusammen mit der Arbeitsgruppe von Prof. Schraven Signalmodule, die nach Inkubation humaner T-Zellen mit TGN1412 aktiviert werden. Unser besonderes Augenmerk liegt dabei auf der Analyse von Effekten, die durch die Interaktion der konstanten Anteile von TGN1412 mit Fc-Rezeptoren auf Körperzellen vermittelt werden. Diese Frage ist von besonderer Wichtigkeit, da bisher monoklonale Antikörper, bei denen Fc-Rezeptor-vermittelte Reaktionen vermieden werden sollten, als Immunglobulin der Subklasse 4 (IgG4) exprimiert wurden. Diese Strategie ist auch im Fall von TGN1412 verfolgt worden. Wir hoffen durch unsere Arbeiten zu einem besseren Verständnis beizutragen, welchen Einfluss die konstanten Antikörperanteile auf die Antikörperfunktion haben.

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schraven, Burkhart (Prof. Dr.), Institut für Molekulare und Klinische Immunologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Organotypische Schnittkulturen humaner Tonsillen: Etablierung eines dem Tierversuch überlegenen Modellsystems für die immunologische Grundlagenforschung und die Zulassungsprüfung neuer Pharmaka

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bechmann, Ingo (Prof. Dr.), Institut für Anatomie, Universität Leipzig; Förderung: BMBF

Bedeutung der Fc-vermittelten Vernetzung von monoklonalen Antikörpern für deren therapeutische Funktion

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft

Die Rolle von Typ I Interferon bei der Inhibition der Ausbreitung viraler Erreger im zentralen Nervensystem

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Lienenklaus, Stefan (Dr.), Weiss, Siefried (Dr.), Abteilung für Molekulare Immunologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

Analyse neuer Adjuvantien zur Verstärkung der mukosalen Immunität nach Immunisierung mit Virus-ähnlichen Partikeln

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Guzmán, Carlos (Prof. Dr.), Abteilung für Vakzinologie und angewandte Mikrobiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

RNA-basierte Impfstrategien gegen Infektionserkrankungen

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft

Originalpublikationen

Al Moussawi K, Ghigo E, Kalinke U, Alexopoulou L, Mege JL, Desnues B. Type I interferon induction is detrimental during infection with the Whipple's disease bacterium, *Tropheryma whipplei*. *PLoS Pathog* 2010;6(1):e1000722

Büttel IC, Völler K, Schneider CK. Immunogenicity and its impact on benefit/risk considerations in the authorisation of biopharmaceuticals. *Curr Drug Saf* 2010;5(4):287-292

Committee for Advanced Therapies (CAT), CAT Scientific Secretariat, Schneider CK, Salmikangas P, Jilma B, Flamion B, Todorova LR, Paphitou A, Haunerova I, Maimets T, Trouvin JH, Flory E, Tsiftoglou A, Sarkadi B, Gudmundsson K, O'Donovan M, Migliaccio G, Ancans J, Maciulaitis R, Robert JL, Samuel A, Ovelgönne JH, Hystad M, Fal AM, Lima BS, Moraru AS, Turcani P, Zorec R, Ruiz S, Akerblom L, Narayanan G, Kent A, Bignami F, Dickson JG, Niederwieser D, Figuerola-Santos MA, Reischl IG, Beuneu C, Georgiev R, Vassiliou M, Pychova A, Clausen M, Methuen T, Lucas S, Schüssler-Lenz M, Kokkas V, Buzas Z, MacAleenan N, Galli MC, Line A, Gulbinovic J, Berchem G, Fraczek M, Menezes-Ferreira M, Vilceanu N, Hrubisko M, Marinko P, Timon M, Cheng W, Crosbie GA, Meade N, di Paola ML, VandenDriessche T, Ljungman P, D'Apote L, Oliver-Diaz O, Buttel I, Celis P. Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9(3):195-201

Committee for Advanced Therapies and CAT Scientific Secretariat. Use of unregulated stem-cell based medicinal products. *Lancet* 2010;376(9740):514

Frenz T, Waibler Z, Hofmann J, Hamdorf M, Lantermann M, Reizis B, Tovey MG, Aichele P, Sutter G, Kalinke U. Concomitant type I IFN receptor-triggering of T cells and of DC is required to promote maximal modified vaccinia virus Ankara-induced T-cell expansion. *Eur J Immunol* 2010;40(10):2769-2777

Goetz KB, Pfeleiderer M, Schneider CK. First-in-human clinical trials with vaccines-what regulators want. *Nat Biotechnol* 2010;28(9):910-916

Goossens P, Gijbels MJ, Zernecke A, Eijgelaar W, Vergouwe MN, van der Made I, Vanderlocht J, Beckers L, Buurman WA, Daemen MJ, Kalinke U, Weber C, Lutgens E, de Winther MP. Myeloid type I interferon signaling promotes atherosclerosis by stimulating macrophage recruitment to lesions. *Cell Metab* 2010;12(2):142-153

Grabski E, Waibler Z, Schule S, Kloke BP, Sender LY, Panitz S, Cichutek K, Schweizer M, Kalinke U. Comparative Analysis of

Transduced Primary Human Dendritic Cells Generated by the Use of Three Different Lentiviral Vector Systems. *Mol Biotechnol* 2011;47(3):262-269

Johansson T, Broll I, Frenz T, Hemmers S, Becher B, Zeilhofer HU, Buch T. Building a zoo of mice for genetic analyses: a comprehensive protocol for the rapid generation of BAC transgenic mice. *Genesis* 2010;48(4):264-280

Kochs G, Bauer S, Vogt C, Frenz T, Tschopp J, Kalinke U, Waibler Z. Thogoto virus infection induces sustained type I interferon responses that depend on RIG-I-like helicase signaling of conventional dendritic cells. *J Virol* 2010;84(23):12344-12350

Lang PA, Recher M, Honke N, Scheu S, Borkens S, Gailus N, Krings C, Meryk A, Kulawik A, Cervantes-Barragan L, Van Rooijen N, Kalinke U, Ludewig B, Hengartner H, Harris N, Häussinger D, Ohashi PS, Zinkernagel RM, Lang KS. Tissue macrophages suppress viral replication and prevent severe immunopathology in an interferon-I-dependent manner in mice. *Hepatology* 2010;52(1):25-32

Malinarich FH, Grabski E, Worbs T, Chennupati V, Haas JD, Schmitz S, Candia E, Quera R, Malissen B, Förster R, Hermoso M, Prinz I. Constant TCR triggering suggests that the TCR expressed on intestinal intraepithelial gammadelta T cells is functional in vivo. *Eur J Immunol* 2010;40(12):3378-3388

Montag-Lessing T, Stormer M, Schurig U, Brachert J, Bubenz M, Sicker U, Beshir R, Spreitzer I, Loschner B, Bache C, Becker B, Schneider CK. Probleme der mikrobiellen Sicherheit bei neuartigen Therapien. Die Quadratur des Kreises. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2010;53(1):45-51

Prinz M, Kalinke U. New lessons about old molecules: how type I interferons shape Th1/Th17-mediated autoimmunity in the CNS. *Trends Mol Med* 2010;16(8):379-386

Schüssler-Lenz M, Schneider CK. Klinische Prüfung mit Arzneimitteln für neuartige Therapien. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2010;53(1):68-74

Sender LY, Gibbert K, Suez Y, Radeke HH, Kalinke U, Waibler Z. CD40 ligand-triggered human dendritic cells mount interleukin-23 responses that are further enhanced by danger signals. *Mol Immunol* 2010;47(6):1255-1261

Abstracts

2010 wurden 8 Abstracts publiziert.

Promotionen

Sender, Linda: Analyse von Ursachen, die bei der klinischen Prüfung des superagonistischen anti-CD28 monoklonalen Antikörpers TGN1412 zur Induktion schwerer Nebenwirkungen führten.

Frenz, Theresa: Der direkte und indirekte Einfluss von Virus-induziertem Typ I Interferon auf zytotoxische T-Zellantworten.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.): Vorstandsmitglied der „Association for Immunotherapy of Cancer (CIMT)“; Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat von der Vakzine Projekt Management GmbH (VPM); Reviewer für Forschungsförderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Agence National de la Recherche (ANR), Frankreich; Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (FWF), Österreich; Swiss National Science Foundation (SNF), Schweiz; German-Israeli-Foundation (GIF); Health Research Board (HRB), Ireland; Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutschland; Netherlands Organisation for Health Research and Development (NOHRD), Niederlande; Swedish Research Council (SRC), Schweden; Ad hoc Reviewer für die folgenden Zeitschriften: Blood, European Journal of Immunology, FEBS Journal, International Journal of Cancer, Journal of Immunology, Journal of Immunological Methods, Nat. Biotech., Immunity, PNAS, J. Neuroimmunol., Brain Pathology, J. Biol. Chemistry, PLoS Pathogens, Vaccine, und andere.

Abteilung Experimentelle Virologie

■ Leiter: Prof. Dr. Thomas Pietschmann

Tel.: 0511 / 220027-130 • E-Mail: twincore@twincore.de • www.twincore.de

Forschungsprofil

Die Abteilung für Experimentelle Virologie besteht aus derzeit (Stand Dezember 2010) sechzehn Mitarbeitern, welche die Mechanismen der Vermehrung des Hepatitis C Virus (HCV) in Leberzellen untersuchen. Unser interdisziplinäres Team besteht aus Naturwissenschaftlern, Ärzten, darunter eine Gastwissenschaftlerin aus Heidelberg, sowie labortechnischen Mitarbeitern. Die Finanzierung der Forschungstätigkeit wird vorwiegend mit Hilfe von Drittmitteln gewährleistet. Doktorandinnen der Abteilung sind in die regionalen Graduiertenschulen der Hannover Biomedical Research School (HBRS) oder dem Strucmed-Programm integriert. Die Mitarbeiter tragen aktiv zur Graduiertenausbildung in den entsprechenden Programmen bei.

Das Ziel unserer Arbeit ist die Erforschung der molekularen Mechanismen der Vermehrung des HCV in Leberzellen. Auf diesem Weg wollen wir neue Therapieziele zur Behandlung einer chronischen HCV Infektion identifizieren. Gemeinsam mit unseren Partnern an der Medizinischen Hochschule Hannover und dem Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig sowie industriellen Kooperationspartnern suchen wir nach Wirkstoffen, welche Interaktionen des Virus mit Wirtszellfaktoren stören. Diese Untersuchungen erstrecken sich auch auf die Analyse der zugrundeliegenden Wirkmechanismen der jeweiligen Substanzen. Einen neuen Schwerpunkt bilden Untersuchungen zu den Übertragungswegen der HCV Infektion. Durch die Untersuchung der Stabilität des Virus gegenüber verschiedenen Umwelteinflüssen sowie gegenüber Desinfektionsmitteln versuchen wir Übertragungsrisiken besser einzuschätzen und Hygienemaßnahmen zu definieren, die eine Ansteckung verhindern.

Forschungsprojekte

Stabilität und Inaktivierung des Hepatitis C Virus

Die Hepatitis-C-Virus (HCV) Infektion ist mit weltweit etwa 130 Millionen Virusträgern eine der meist verbreiteten Infektionskrankheiten. Nach Angaben des Robert-Koch-Institutes leben in Deutschland etwa eine halbe Million Virusträger. In den USA und Europa sind schätzungsweise eineinhalb Prozent der Bevölkerung infiziert, in Ägypten und Zentralafrika ist die Inzidenz mit bis zu 20 Prozent deutlich höher. Das Virus ist hochvariabel und kann so dem Immunsystem immer wieder ausweichen. Anhand von Sequenzanalysen werden die Viren in sieben Genotypen eingeteilt, die mehr als 30% voneinander abweichen und unterschiedlich gut auf Medikamente ansprechen.

Die Übertragung der Hepatitis C erfolgt durch direkten Blut-Blut-Kontakt: Vor 1990 waren vorwiegend Bluttransfusionen ein Problem, inzwischen spielt die Transmission durch Blutprodukte zumindest in Deutschland aufgrund hochsensibler Tests keine Rolle mehr. Risikofaktoren sind heutzutage der unsterile Umgang mit Injektionsutensilien in nichtindustrialisierten Ländern sowie i. v. Drogenkonsum in industrialisierten Ländern. Auch bei Tätowierungen, Piercings, Akupunktur und bei medizinischen Eingriffen kann die Verwendung von unzureichend sterilisiertem Besteck zur Virusübertragung führen. Eher selten sind HCV-Infektionen auf Sexualverkehr mit Hepatitis-C-positiven Geschlechtspartnern zurückzuführen. Die Übertragung der Infektion von einer HCV-positiven Mutter auf das Kind vor oder während der Geburt kommt in bis zu vier Prozent der Fälle vor. Bei etwa einem Drittel der HCV-Patienten ist jedoch nicht mehr nachvollziehbar, wie das Virus übertragen wurde.

Ein wichtiger Aspekt im Spannungsfeld HCV ist die Prävention, denn der Übertragungsweg von Blut zu Blut sollte mit geeigneten Hygienemaßnahmen beherrschbar sein. Besonders Übertragungen im Krankenhausumfeld und die Stabilität und Sensitivität von HCV gegenüber chemischen Desinfektionsmitteln stehen im Fokus unserer Arbeiten. Bisherige Untersuchungen und Erfahrungen beruhen aufgrund fehlender HCV *in vitro* Modelle fast ausschließlich auf Studien mit dem bovinen Diarrhö Virus (BVDV), das ein Verwandter des HCV ist und bereits seit geraumer Zeit kultiviert werden kann. Allerdings erlauben diese Studien mit dem Surrogatvirus für HCV nur bedingt zuverlässige Einschätzung über die Infektiosität des HCV. Mithilfe eines von uns entwickelten HCV Infektionsmodells konnten wir zeigen, dass HCV bei Raumtemperatur nach 28 Tagen und bei 4°C sogar nach 150 Tagen noch infektiös ist. Da HCV *in vivo* mit humanem Serum assoziiert ist, wurde der Einfluss von menschlichem Serum gesunder Patienten auf die Stabilität von HCV analysiert. Allerdings hatte die Anwesenheit von Serum keinen Einfluss auf die HCV Überlebensdauer. Auch die Inkubation von HCV auf verschiedenen Oberflächen wie Plastik, Stahl und Handschuhen zeigte eine vergleichbare Überlebensdauer des Virus (Abbildung 1).

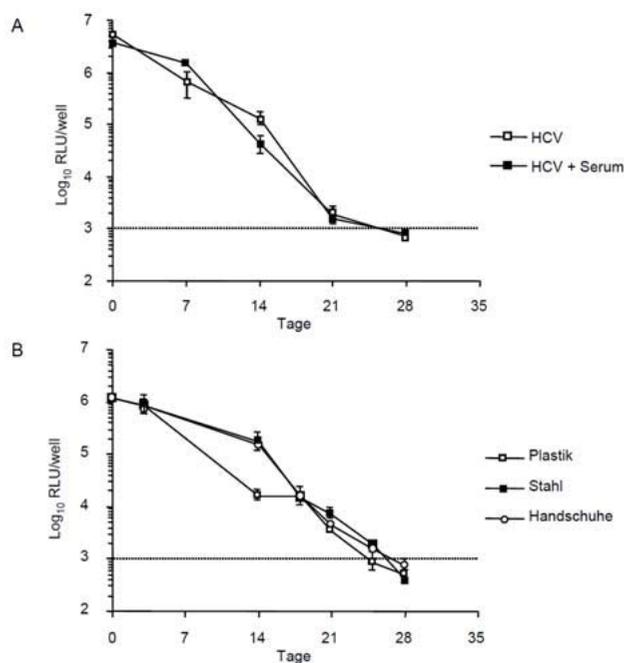


Abb. 1: Einfluss von Serum und unterschiedlichen Oberflächen auf die Stabilität von HCV. (A) Luc-Jc1 Viren wurden für mehrere Wochen in Anwesenheit von Serum oder Medium bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wurden naive human hepatoma Zellen (Huh7.5) für 4 h infiziert und nach 48 h die Infektiosität mittels eines Reporters detektiert. (B) Die Stabilität von Luc-Jc1 Viren wurde für mehrere Wochen auf Plastik, Stahl oder Handschuhen als Oberflächen getestet. Die Infektiosität wurde mittels eines Reporter-Test nachgewiesen.

Limitierender Faktor dieser Studie ist, dass es bisher unbekannt ist, ob Zellkulturviren und natürlich vorkommende Viren wirklich genau die gleichen Eigenschaften besitzen. Allerdings stellen sie derzeit nach heutigem Stand der Forschung das beste Modell dar, weil *in vivo* Studien mit Schimpansen aus ethischen Gründen aber auch aus Kostengründen sehr umstritten sind. Überraschenderweise konnte in dieser Studie auch nachgewiesen werden, dass die Detektion von HCV RNA nicht mit der viralen Infektiosität von HCV korreliert (Abbildung 2).

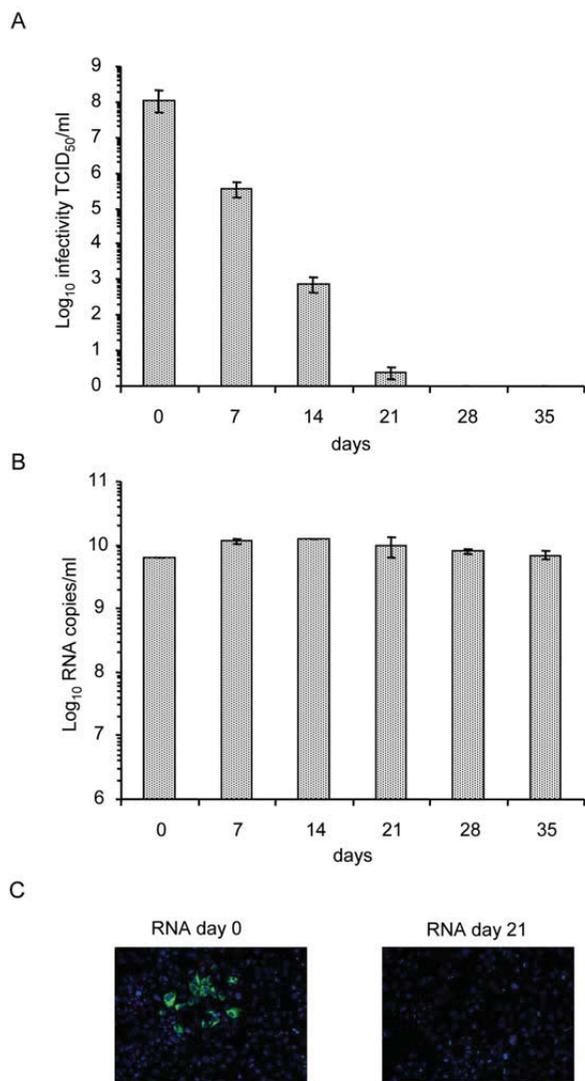


Abb. 2: Vergleich von HCV Infektiösität mit viralen RNA-Kopien. (A) Jc1 Viren wurden bis zu 35 Tagen bei Raumtemperatur inkubiert und anschließend wurde die Infektiösität mit einem Verdünnungsverfahren bestimmt. (B) Die HCV RNA der angegebenen Proben wurde isoliert und per RT-PCR quantifiziert. (C) Die isolierte RNA der Tage 0 und 21 wurde verwendet, um Huh7.5 Zellen mittels Elektroporation zu transfizieren. Nach 48 h wurden die Zellen fixiert und das virale NS5A Protein mit Immunofluoreszenz nachgewiesen.

Verschiedene veröffentlichte Studien basieren jedoch auf dem Nachweis von HCV-RNA durch eine PCR. Das Wissen über die fehlende Korrelation zwischen der Detektion von HCV RNA und der Infektiösität muss bei der Interpretation solcher Studien deshalb beachtet werden. Des Weiteren wurden zur Untersuchung der HCV-Inaktivierung unterschiedliche Alkohole und sieben kommerzielle Desinfektionsmittel auf ihre viruziden Eigenschaften getestet. Dabei konnten wir zeigen, dass bestimmte Desinfektionsmittel nur in unverdünnter Anwendung zu einer vollständigen Virus-Inaktivierung führten. Zusammenfassend sind diese Daten für den klinischen Alltag und den sicheren Umgang mit HCV positivem Material von großer Relevanz.

Derzeit arbeiten wir an weiteren Studien, die sich mit der Stabilität von HCV in Körperflüssigkeiten wie Muttermilch oder Sperma beschäftigen, da auch diese potenziell viruzide Substanzen oder Viren enthalten könnten. Außerdem ist geplant, durch spezielle Carrierversuche das Verhalten und die Stabilität von HCV nach Anrocknung auf verschiedenen Oberflächen zu untersuchen.

■ Projektleitung: Ciesek, Sandra (PD Dr. med.); Steinmann, Eike (Dr. rer. nat), Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Manns, Michael (Prof. Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie; Förderung: MHH, Helmholtz Gemeinschaft, BMBF, DFG

Weitere Forschungsprojekte

Humoral and cellular immunotherapy of HCV and HCV-related HCC

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Bruder, Dunja (Dr. rer. nat), Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig; Förderung: Allianz Immuntherapie von Krebserkrankungen, ein Instrument des Impuls- und Vernetzungsfonds der Helmholtz-Gemeinschaft, HA-202

Hepatitis C Virus - Human Immunodeficiency Virus Coinfection: Immune Mechanisms, Viral Interactions and Pathogenesis

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Frank, Ronald (Dr. rer. nat.), Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung; Förderung: Indo German Science Centre (IG SCID) der Helmholtz Gemeinschaft, TWIN-Pro-3

Role of the hypervariable regions of the hepatitis C virus for immune recognition and viral fitness

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Sällberg, Matti, (DDS, PhD), Division of Clinical Microbiology, Karolinska Institutet at Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Schweden, Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie; Förderung: IRTG1273: Strategies of human pathogens to establish acute and chronic infections, DFG

Molecular interactions in the course of hepatitis C virus assembly

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Zentrum für Infektionsbiologie

Characterization of virus-host interactions crucial for hepatitis C virus replication

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Impuls- und Vernetzungsfonds der Helmholtz-Gemeinschaft, SO-024

Untersuchungen zur Morphogenese des Hepatitis C Virus

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Penin, Francois, Institut et Chimie des Proteines, UMR 5086 CNRS; Förderung: DFG PI734/1-1

Bedeutung der Hepatitis-C-Virus Hüllproteine für die Assemblierung und Freisetzung infektiöser Viren

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.), Steinmann, Eike (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie; Sarrazin, Christoph (Prof. Dr. med.), Universitätsklinik Frankfurt; Förderung: DFG PI734/2-1

Interaktion des Hepatitis-C-Virus mit Lipoproteinen und deren Rolle für die Infektion und Viruspersistenz

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Manns, Michael (Prof. Dr. med.) Klinik für Gastroenterologie; Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.) Klinik für Gastroenterologie; Cornberg, Marcus (PD. Dr. med.) Klinik für Gastroenterologie; Woelk, Benno (Dr. med.) Institut für Virologie; Förderung: SFB 900 Teilprojekt A6, DFG

Originalpublikationen

Bankwitz D, Steinmann E, Bitzegeio J, Ciesek S, Friesland M, Herrmann E, Zeisel MB, Baumert TF, Keck ZY, Foung SK, Pecheur EI, Pietschmann T. Hepatitis C virus hypervariable region 1 modulates

receptor interactions, conceals the CD81 binding site, and protects conserved neutralizing epitopes. J Virol 2010;84(11):5751-5763

Bitzegeio J, Bankwitz D, Hueging K, Haid S, Brohm C, Zeisel MB, Herrmann E, Iken M, Ott M, Baumert TF, Pietschmann T. Adaptation of hepatitis C virus to mouse CD81 permits infection of mouse cells in the absence of human entry factors. *PLoS Pathog* 2010;6:e1000978

Bürigel B, Friesland M, Koch A, Manns MP, Wedemeyer H, Weissenborn K, Schulz-Schaeffer WJ, Pietschmann T, Steinmann E, Ciesek S. Hepatitis C virus enters human peripheral neuroblastoma cells - evidence for extra-hepatic cells sustaining hepatitis C virus penetration. *J Viral Hepat* 2010;DOI: 10.1111/j.1365-2893.2010.01339.x

Ciesek S, Friesland M, Steinmann J, Becker B, Wedemeyer H, Manns MP, Steinmann J, Pietschmann T, Steinmann E. How stable is the hepatitis C virus (HCV)? Environmental stability of HCV and its susceptibility to chemical biocides. *J Infect Dis* 2010;201(12):1859-1866

Ciesek S, Steinmann E, Iken M, Ott M, Helfritz FA, Wappler I, Manns MP, Wedemeyer H, Pietschmann T. Glucocorticosteroids Increase Cell Entry by Hepatitis C Virus. *Gastroenterology* 2010;138(5):1875-1884

Lemon SM, McKeating JA, Pietschmann T, Frick DN, Glenn JS, Tellinghuisen TL, Symons J, Furman PA. Development of novel therapies for hepatitis C. *Antiviral Res* 2010;86(1):79-92

Montserret R, Saint N, Vanbelle C, Salvy AG, Simorre JP, Ebel C, Sapay N, Renisio JG, Bockmann A, Steinmann E, Pietschmann T, Dubuisson J, Chipot C, Penin F. NMR structure and ion channel activity of the p7 protein from hepatitis C virus. *J Biol Chem* 2010;285(41):31446-31461

Stegmann KA, Björkstam NK, Veber H, Ciesek S, Riese P, Wiegand J, Hadem J, Suneetha PV, Jaroszewicz J, Wang C, Schlaphoff V, Fytli P, Cornberg M, Manns MP, Geffers R, Pietschmann T, Guzman CA, Ljunggren HG, Wedemeyer H. Interferon-Alpha-Induced Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand on Natural Killer Cells Is Associated With Control of Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology* 2010;138(5):1885-1897

Übersichtsarbeiten

von Hahn T, Steinmann E, Ciesek S, Pietschmann T. Know your enemy: translating insights about the molecular biology of hepatitis C virus into novel therapeutic approaches. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;4(1):63-79

Abstracts

2010 wurden 10 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Ciesek, Sandra: Die Hepatitis-C-Virusinfektion nach Lebertransplantation - Untersuchungen zur virologisch optimalen Immunsuppression.

Promotionen

Bitzegeio, Julia: The Species Specificity of CD81 Receptor Usage by Hepatitis C Virus.

Haid, Sibylle: Mechanisms of Hepatitis C Virus Entry: Species-specificity of receptor usage, requirements for membrane fusion and

identification of an entry inhibitor.

Brohm, Christiane: Molecular interactions in the course of hepatitis C Virus morphogenesis.

Heyden, Julia: Einfluss von Muttermilch und Samenflüssigkeit auf die Hepatitis-C-Virus Stabilität und -Infektiosität.

Bürigel, Bernadette: Charakterisierung des Hepatitis-C-Virus-Eintritts und der RNA-Replikation in neuronalen und anderen extrahepatischen Zellen.

Master

Dörbbecker, Juliane: Characterization of determinants important for glycoprotein function in HCV morphogenesis.

Wissenschaftspreise

Steinmann, Eike: Forschung zur Stabilität des Hepatitis-C-Virus Wissenschaftspreis "Klinische Virologie 2010".

Ciesek, Sandra: Glucocorticosteroids Increase Cell Entry by Hepatitis C Virus Martin Gölzow Preis.

Brohm, Christiane: Helmholtz International Research School for Infection Biology Promotionspreis.

Haid, Sibylle: Promotionspreis der MHH.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.): Editorial Board Mitglied von *Journal of Virology* und *Journal of Hepatology*; Gutachter für DFG und für die Agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur AERES (Frankreich); Gutachter für Fachjournale wie *Nature*, *PLoS Pathogens*, *Gastroenterology*, *Journal of Virology*, *Journal of Hepatology*.

Institut für Infektionsimmunologie

■ Leiter: Prof. Dr. Tim Sparwasser

Tel.: 0511 / 220027-201 • E-Mail: office.sparwasser@mh-hannover.de • www.twincore.de/infektionsimmunologie.html

Forschungsprofil

Am Institut für Infektionsimmunologie am Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung, Twincore, beschäftigen sich derzeit über 20 Mitarbeiter unter der Leitung von Prof. Tim Sparwasser mit Fragestellungen der immunologischen Infektionsforschung. Die wissenschaftliche Ausrichtung liegt dabei auf der Entwicklung neuer, verbesserter Impfstrategien und Behandlungsmethoden gegen Infektionserkrankungen. Auf diesem Gebiet arbeitet das Institut erfolgreich mit einer Vielzahl nationaler und internationaler Kooperationspartner zusammen. Über Kooperationen und Forschungsverbünde wie SFBs, Klinische Forschergruppen und sog. „Twinning Projekte“, die translationale Ansätze der Immuntherapie und -diagnostik ermöglichen sollen, ist das Institut zudem sehr gut in den Standort Hannover integriert.

Ein wichtiger Schwerpunkt unserer Forschung liegt auf der Untersuchung der Bedeutung von Mustererkennungsmolekülen z.B. aus der Familie der Toll-like Rezeptoren (TLRs) und der C-Typ Lektine (CLRs) für die Aktivierung der wichtigsten positiven Regulatoren des Immunsystems und Initiatoren adaptiver Immunantworten, der dendritischen Zellen (DCs). DCs zeigen eine besonders ausgeprägte Fähigkeit, Antigene aufzunehmen, diese zu prozessieren und T-Zellen zu präsentieren. Je nachdem wie zusätzliche Signale über Mustererkennungsmoleküle aufgenommen werden, kann das zu einer starken, protektiven (TH1, TH2 oder TH17) Immunantwort oder zur Entwicklung von regulatorischen T-Zellen (Treg) führen. Diese besonderen Eigenschaften machen DCs zu einem wertvollen Ziel für die Entwicklung von optimierten Vakzinierungsstrategien gegen Pathogene, die neben der Aktivierung bestimmter DC-Subpopulationen gleichzeitig die Induktion bzw. Expansion von Treg Populationen verhindern. Allerdings besitzen Studien, die im murinen Modellsystem auf DCs abzielen mehrere Limitationen: Tregs und DC Subpopulationen haben gemeinsam, dass sie einer detaillierten Untersuchung schlecht zugänglich sind. So existieren z.B. Subpopulationen von DCs in extrem geringer Anzahl in verschiedenen lymphatischen Organen, die teilweise sehr spezialisierte Aufgaben bis hin zur Induktion von Toleranz besitzen sollen. Aus diesem Grunde entwickeln wir in unserem Labor transgene Mausmodelle, die eine Untersuchung und Manipulation dieser Zellpopulationen *in vivo* erlauben. In „humanisierten“ Mausmodellen analysieren wir die Rolle von DC-spezifischen humanen C-Typ Lektinen wie z.B. DC-SIGN auf ihre Anwendungsmöglichkeit für Vakzinierungen *in vivo*. Die Verwendung weiterer transgener und gendefizienter Mausmodelle ermöglicht uns die Untersuchung der Rolle von Molekülen der TLR-Familie und des TLR Signalwegs in DCs und DC Subpopulationen bei der Induktion bzw. Regulation von Immunantworten nach Infektionen mit unterschiedlichen infektiösen Erregern.

Dr. Matthias Lochner leitet am Institut eine Nachwuchsgruppe zum Thema „Interaktion von DCs, TH17 Zellen und Tregs in gastrointestinalen Infektionen“. Neben der Untersuchung der Entstehung und Funktion von spezialisierten Lymphgeweben im Darm steht die Erforschung der TH17 T-Zellpopulation im Fokus dieser Arbeit. TH17 T-Zellen, die im Verdacht stehen stark entzündungsfördernd in Autoimmunerkrankungen zu wirken, spielen im Darm nicht nur eine wichtige Rolle bei Entzündungsreaktionen, sondern auch bei der Immunantwort gegen infektiöse Erreger. In diesem Zusammenhang liegt ein weiterer Schwerpunkt auf der Interaktion zwischen den infektiösen Erregern und DCs speziell im Darm. Hier untersuchen wir, wie Signale von DCs aufgenommen und in entsprechende inflammatorische TH17 bzw. regulatorische T-Zell Antworten übersetzt werden.

Forschungsprojekte

ROR(gamma)t Defizienz erhöht die Anfälligkeit für eine Darmentzündung durch eine verstärkte Bildung von Mikroflora-induzierten tertiären lymphoiden Geweben im Darm

In Säugetieren beginnt die Entwicklung der sekundären lymphoiden Organe, wie Lymphknoten und den Peyer'schen Plaques im Darm, bereits während der embryonalen Phase. Die Entwicklung dieser Organe ist vorprogrammiert, d.h. es wird kein äußeres Signal für die Induktion der Entwicklung benötigt. Im Gegensatz dazu wird die Entwicklung isolierter lymphoider Follikel (ILF), lymphoide Gewebe, die sich in großer Zahl in der Lamina Propria des Darms finden lassen, erst nach der Geburt über Signale der bakteriellen Flora im Darm induziert. Trotz dieser Unterschiede wird die Entwicklung beider Typen von lymphoiden Organen von einem bestimmten hämatopoetischen Zelltyp, den sog. lymphoid tissue inducer (LTi) Zellen, initiiert. Dabei ist für die Entwicklung und Funktion der LTi Zellen der Transkriptionsfaktor ROR(gamma)t (retinoic acid related orphan receptor (gamma) t) von entscheidender Bedeutung.

Neben diesen beiden Typen von lymphoiden Geweben kann durch Infektionen oder chronische Entzündungen noch eine dritte Art von lymphoiden Geweben induziert werden, die als tertiäre lymphoide Gewebe (tertiary lymphoid tissues, tLT) bezeichnet werden. Solche induzierten tLTs spielen eine wichtige Rolle für die Induktion der Immunantwort vor Ort. Ob ROR(gamma)t positive LTi Zellen bei der Entstehung dieser tLTs im Darm benötigt werden und wie tLTs die entzündliche Reaktion im Darm beeinflussen, ist bislang allerdings ungeklärt.

Interessanterweise spielt ROR(gamma)t neben seiner Funktion in LTi Zellen auch eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung von Interleukin (IL)-17 produzierenden TH17 T-Zellen. Analog zu T-bet für Th1 und Foxp3 für regulatorischen T-Zellen wird ROR(gamma)t als „Schlüssel“-Transkriptionsfaktor für TH17 Zellen bezeichnet. Th17 Zellen sind in den letzten Jahren in den Fokus der internationalen immunologischen Forschung gerückt, als klar wurde, dass IL-23, welches die Entwicklung von pathologischen TH17 T-Zellen stark beschleunigt, der entscheidende Faktor bei der Induktion von Autoimmunerkrankungen, wie z.B. der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE), ist. Seitdem wurde in einer Vielzahl von Publikationen das pathogene, entzündungsfördernde Potential der TH17 T-Zellen beschrieben. Unter normalen Bedingungen findet sich die größte Anzahl von TH17 T-Zellen in der Lamina Propria des Darms. In diesem Zusammenhang konnten wir zeigen, dass Bakterien der normalen Darmflora ROR(gamma)t positive TH17 T-Zellen induzieren können (Lochner et al. (a)). Allerdings weisen einige Arbeiten darauf hin, dass TH17 Zellen auch im Darm in erster Linie bei entzündlichen Prozessen wie z.B. bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie Morbus Crohn beim Menschen eine Rolle spielen. In diesem Fall wäre zu erwarten, dass Mäuse, denen aufgrund einer genetischen Defizienz für ROR(gamma)t sowohl TH17 Zellen, als auch sekundäre lymphoide Organe und ILFs fehlen, eine weitaus geringere Anfälligkeit für eine entzündliche Immunantwort im Darm aufweisen. Wir haben diese These direkt in ROR(gamma)t-defizienten Mäusen getestet und zunächst festgestellt, dass sich im Darm von ROR(gamma)t-defizienten Mäusen trotz der beschriebenen immunologischen Defizite, eine mit Wildtypmäusen vergleichbare bakterielle Mikroflora ausbildet (Lochner et al. (b)). Allerdings fand sich im Darm der ROR(gamma)t-defizienten Mäuse eine große Zahl an Mikroflora-induzierten tLTs und im Serum konnte ein im Vergleich zu Wildtypmäusen stark erhöhter Titer an Mikroflora spezifischen IgG Antikörpern nachgewiesen werden. In der Abwesenheit von IL-17-produzierenden TH17 Zellen war zudem die Frequenz an IFN(gamma) positiven TH1 Zellen im Darm deutlich erhöht. Das Immunsystem in ROR(gamma)t-defizienten Mäusen ist demnach über die verstärkte Aktivierung alternativer Mechanismen des Immunsystems in der Lage, die spezifischen immunologischen Defizite zu kompensieren, um den optimalen selektiven Druck auf die intestinale Mikroflora aufrecht zu erhalten. Allerdings stellte sich auch die Frage, ob diese veränderte Immunantwort gegenüber der bakteriellen Mikroflora Konsequenzen hat und wichtiger noch, ob der Verlust der ROR(gamma)t-abhängigen TH17 Immunantwort, wie erwartet, mit einer geringeren Anfälligkeit für entzündliche Prozesse einhergeht. Hier konnten wir feststellen, dass genau das Gegenteil der Fall war. Wenn ROR(gamma)t-defiziente Mäuse mit Natrium-Dextran-Sulfat (DSS) behandelt wurden, entwickelten sie nicht nur eine große Zahl an zusätzlichen tLTs im Kolon (Abb. 1), sondern

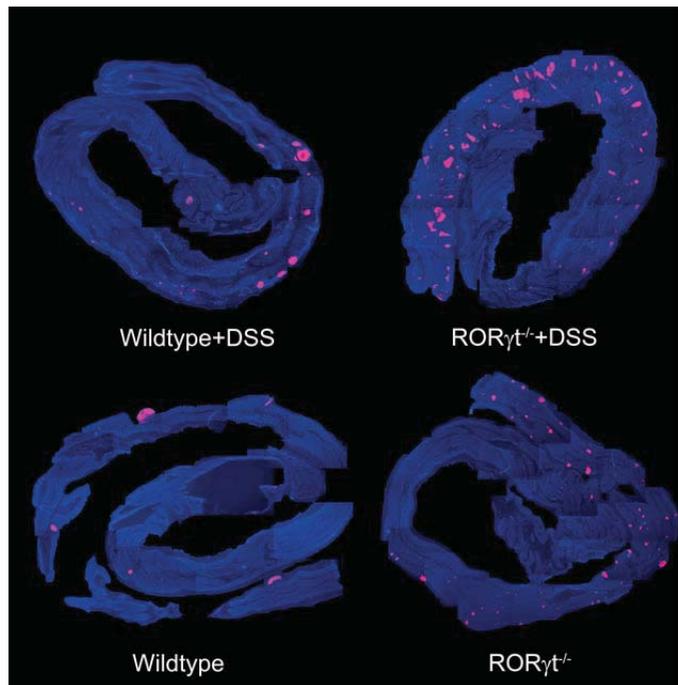


Abb.1: Immunfluoreszenzfärbung von lymphoiden Geweben im Kolon von Wildtypmäusen und ROR(gamma)t-defizienten Mäusen vor bzw. nach der Behandlung mit DSS. Blau: Kernfärbung; rot: Färbung B220/CD45R als Marker für lymphoide Follikel.

auch eine im Vergleich zu Kontroll-Tieren deutlich verstärkte entzündliche Immunpathologie im Darm.

Während TH1 T-Zellen keine Rolle bei der Pathologie spielten, zeigte sich, dass eine abnorm große Zahl von B-Zellen in den Darm rekrutiert wurde. Die zahlreichen tLTs im Kolon der ROR(gamma)t defizienten Mäuse wiesen zudem eine deutlich erhöhte Expression des Enzyms AID (activation-induced deaminase) auf, welches für die Reifung der Immunglobulin Gene benötigt wird. Die starke Immunpathologie im Darm der ROR(gamma)t-defizienten Mäuse konnte verhindert werden, wenn den Tieren während der DSS-Behandlung ein LT(beta)R-Ig Fusionsprotein verabreicht wurde, welches den LT(beta)R- Signalweg blockiert und damit die Entstehung der tLTs im Darm verhindert. Eine deutliche Verbesserung der Pathologie konnte ebenso durch eine Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen (IVIg) über eine Saturierung der Fc-Rezeptoren erreicht werden. Zusammengenommen ergeben sich damit klare Hinweise auf eine zentrale Rolle für B-Zellen, Immunglobulin G und tLTs für die verstärkte DSS-induzierte entzündliche Immunpathologie in der Abwesenheit der TH17 Immunantwort. In Übereinstimmung mit diesen Resultaten konnte eine Verbesserung der Pathologie ebenfalls durch einen vorherigen Transfer von TH17-kompetenten Milzzellen in die ROR(gamma)t-defizienten Mäuse erreicht werden.

Ursächlich für die starke Pathologie im Darm der ROR(gamma)t-defizienten Mäuse war das durch die DSS-Behandlung verursachte Eindringen von Bakterien der Mikroflora über das Epithel des Darms. Entsprechend konnte die Krankheitsentwicklung durch Antibiotikabehandlung komplett verhindert werden.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigen, dass ROR(gamma)t-defiziente Mäuse im Normalzustand den Verlust von pro-inflammatorischen Immunmechanismen wie der TH17 Immunantwort über die Entwicklung von Mikroflora spezifischen IgG kompensieren können. Die Strategie wirkt allerdings dann fatal, wenn das Eindringen von Bakterien der Darmflora über das Darmepithel erhöht wird, wie hier über die Behandlung mit DSS.

Daraus lässt sich für uns folgern, dass die pro-inflammatorische TH17 Immunantwort von der Evolution zunächst dafür selektiert wurde, eine optimale Homöostase der Darm-Mikroflora mit dem Wirt aufrecht zu erhalten. Die TH17 Immunantwort verhindert in erster Linie eine entzündliche Immunpathologie, ist also anti-inflammatorisch- indem sie bakterielles Eindringen verhindert und zu einer optimalen Regulation der Immunreaktionen im Darm beiträgt. Erst wenn die mukosale Barriere und damit die normale intestinale Homöostase chronisch beeinträchtigt ist oder bereits andere entzündliche Veränderungen vorliegen, entfaltet die TH17 Immunantwort ihre beschriebene pro-inflammatorische, immunpathogene Eigenschaft.

Weitere Informationen s. (a) Lochner et al. J Immunol 186:1531-7 und (b) Lochner et al. J Exp Med 208:125-34

■ Projektleitung: Lochner, Matthias (Dr.); Förderung: DFG (a, b), HiLF MHH (a)

Weitere Forschungsprojekte

E. faecalis CECT7121 als neue adjuvante Strategie

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Manghi, Marcela A., (Dr.), Universidad de Buenos Aires; Förderung: DAAD/BMBF PROALAR

Novel DC-based vaccines for breast cancer

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kruisbeek, Ada, DC Prime, Schoevers, Peter, DC4U BV; Förderung: EuroTransBio

Mechanismen der Toleranz und Immunität in der mykobakteriellen Infektion

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: DFG SFB 900

Epigenetische Marker zur Quantifizierung von inflammatorischen und regulatorischen T-Zellen in Autoimmunpatienten

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Lochner, Matthias (Dr.); Kooperationspartner: Hühn, Jochen (Prof. Dr.), HZI Braunschweig; Förderung: DFG KFO 250

The role of TLR signalling in dendritic cell and macrophage-mediated host defence against pneumococcal infection

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Henriques-Normark, Birgitta (Prof.), Karolinska Institutet; Förderung: IRTG 1273 TP B2

Die Rolle von Untergruppen von dendritischen Zellen bei der Reduktion der Entzündung bei allergischem Asthma bronchiale

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: GRK 1441 TP 10

Gezielte Aktivierung von regulatorischen T Zellen

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft

Untersuchung der Rolle regulatorischer Immunzellen in der allergischen Immunantwort der Lunge

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: DFG SFB 587

A glycomics approach for the treatment of cancer: Role of human DC-SIGN in humanized mouse models

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Kooperationspartner: van Kooyk, Yvette (Prof. Dr.), VUmc, Amsterdam; Förderung: EU

Dendritic Cells for novel Immunotherapies

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Manz, Markus (Prof. Dr.), IRB Bellinzona ; Förderung: EU

Evaluation of the inhibitory activity of a library of small molecules against T regulatory cells (Treg)

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Lochner, Matthias (Dr.); Kooperationspartner: Hühn, Jochen, (Prof. Dr.), Frank, Ronald (Dr.), HZI Braunschweig; Förderung: DAAD

Mechanisms of host-pathogen interaction and immune regulation in intestinal infections with *Citrobacter rodentium*

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Lochner, Matthias (Dr.); Förderung: ZIB / MHH

Analysis of dendritic cell function in vivo

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.) ; Förderung: Boehringer Ingelheim Fonds

Immune mechanisms involved in suppressing asthma post infection by *Salmonella typhimurium*

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: Molecular Medicine, MHH

Targeting of regulatory T cells

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: Studienstiftung des deutschen Volkes

Role of human DC-SIGN in anti-fungal immunity

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: ZIB, MHH

Originalpublikationen

Arnold I, Lee JY, Amieva MR, Roers A, Flavell RA, Sparwasser T, Müller A. Tolerance rather than immunity protects from *Helicobacter pylori* -induced gastric preneoplasia. *Gastroenterology* 2011;140(1):199-209

Baru AM, Hartl A, Lahl K, Krishnaswamy JK, Fehrenbach H, Yildirim AO, Garn H, Renz H, Behrens GM, Sparwasser T. Selective depletion of Foxp3(+) regulatory T cells during sensitization phase aggravates experimental allergic airway inflammation. *Eur J Immunol* 2010;40(8):2259-2266

Boissonnas A, Scholer-Dahirel A, Simon-Blancal V, Pace L, Valet F, Kissenpennig A, Sparwasser T, Malissen B, Fetler L, Amigorena S. Foxp3+ T cells induce perforin-dependent dendritic cell death in tumor-draining lymph nodes. *Immunity* 2010;32(2):266-278

Engel DR, Koscielny A, Wehner S, Maurer J, Schiwon M, Franken L, Schumak B, Limmer A, Sparwasser T, Hirner A, Knolle PA, Kalff JC, Kurts C. T helper type 1 memory cells disseminate postoperative ileus over the entire intestinal tract. *Nat Med* 2010;16(12):1407-1413

Haque A, Best SE, Amante FH, Mustafah S, Desbarrieres L, de Labastida F, Sparwasser T, Hill GR, Engwerda CR. CD4 Natural Regulatory T Cells Prevent Experimental Cerebral Malaria via CTLA-4 When Expanded In Vivo. *PLoS Pathog* 2010;6(12):e1001221

Hubert S, Rissiek B, Klages K, Huehn J, Sparwasser T, Haag F, Koch-Nolte F, Boyer O, Seman M, Adriouch S. Extracellular NAD+ shapes the Foxp3+ regulatory T cell compartment through the ART2-P2X7 pathway. *J Exp Med* 2010;207(12):2561-2568

Klages K, Mayer CT, Lahl K, Loddenkemper C, Teng MW, Ngjoo SF, Smyth MJ, Hamann A, Huehn J, Sparwasser T. Selective Depletion of Foxp3+ Regulatory T Cells Improves Effective Therapeutic Vaccination against Established Melanoma. *Cancer Res* 2010;70(20):7788-7799

Lochner M, Berard M, Sawa S, Hauer S, Gaboriau-Routhiau V, Fernandez TD, Snel J, Bouso P, Cerf-Bensussan N, Eberl G. Restricted Microbiota and Absence of Cognate TCR Antigen Leads to an Unbalanced Generation of Th17 Cells. *J Immunol* 2011;186(3):1531-1537

Lochner M, Ohnmacht C, Presley L, Bruhns P, Si-Tahar M, Sawa S, Eberl G. Microbiota-induced tertiary lymphoid tissues aggravate inflammatory disease in the absence of ROR[gamma] and LTi cells. *J Exp Med* 2011;208(1):125-134

Navarro S, Cossalter G, Chiavaroli C, Kanda A, Fleury S, Lazzari A, Cazareth J, Sparwasser T, Dombrowicz D, Glaichenhaus N, Julia V. The oral administration of bacterial extracts prevents asthma via the recruitment of regulatory T cells to the airways. *Mucosal Immunol* 2011;4(1):53-65

Pechloff K, Holch J, Ferch U, Schweneker M, Brunner K, Kremer M, Sparwasser T, Quintanilla-Martinez L, Zimmer-Strobl U, Streubel B, Gewies A, Peschel C, Ruland J. The fusion kinase ITK-SYK mimics a T cell receptor signal and drives oncogenesis in conditional mouse models of peripheral T cell lymphoma. *J Exp Med* 2010;207(5):1031-1044

Sawa S, Cherrier M, Lochner M, Satoh-Takayama N, Fehling HJ, Langa F, Di Santo JP, Eberl G. Lineage Relationship Analysis of ROR γ ⁺ Innate Lymphoid Cells. *Science* 2010;330(6004):665-669

Suttner K, Depner M, Wetzke M, Klopp N, von Mutius E, Illig T, Sparwasser T, Kabesch M. Genetic variants harbored in the forkhead box protein 3 locus increase hay fever risk. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(6):1395-1399

Teng MW, Ngiew SF, von Scheidt B, McLaughlin N, Sparwasser T, Smyth MJ. Conditional Regulatory T-Cell Depletion Releases Adaptive Immunity Preventing Carcinogenesis and Suppressing Established Tumor Growth. *Cancer Res* 2010;70(20):7800-7809

Abstracts

2010 wurden 28 Abstracts publiziert.

Stipendien

Mayer, Christian: Studienstiftung des deutschen Volkes: Targeting of regulatory T cells.

Schrauf, Catharina: Boehringer Ingelheim Fonds: Analysis of dendritic cell function in vivo.

Ginter, Wiebke: Zentrum für Infektionsbiologie (ZIB): Role of human DC-SIGN in anti-fungal immunity.

Ganesh, Venkateswaran: Molecular Medicine: Immune mechanisms involved in suppressing asthma post infection by *Salmonella typhimurium*.

Nandan, Amrita: DAAD: Evaluation of the inhibitory activity of a library of small molecules against T regulatory cells (Treg).

Wang, Zuobai: Zentrum für Infektionsbiologie (ZIB): Mechanisms of host-pathogen interaction and immune regulation in intestinal infections with *Citrobacter rodentium*.

Kleinert, Christina: Graduiertenkolleg 1441 (GRK): Role of dendritic cell subsets in curbing asthma pathology.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Sparwasser, Tim (Prof. Dr.): Vorstandsmitglied SFB 587; Projektkoordinator der Studienstiftung des deutschen Volkes, Lebenswissenschaftliches Kolleg, Fachbereich Immunologie; Projektkoordinator der internationalen niedersächsischen Sommerakademie in Immunologie (DAAD); Gutachter der DFG, EU (EULARINET), Israel Science Foundation, Stiftung Rheinland-Pfalz für Innovation, Telethon (Italien), The Wellcome Trust; *Archives of Microbiology*, *BioTechniques*, *European Journal of Immunology*, *Experimental Dermatology*, *Expert Review of Vaccines*, *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, *Frontiers in Immunological Tolerance* (Editorial Board), *Future Medicine*, *Future Microbiology*, *Genesis*, *Human Immunology*, *Immunobiology*, *Immunology*, *Immunology Letters*, *International Archives of Allergy and Immunology*, *J. Immunology*, *J. of Neuroinflammation*, *Journal of Investigative Dermatology*, *Life Sciences*, *Nature Immunology*, *PNAS*, *Transgenic Research*, *Trends in Immunology*.

Abteilung Pathophysiologie bakterieller Biofilme

■ Leiter: Prof. Dr. Susanne Häußler

Tel.: 0511 /220027-212 • E-Mail: Haeussler.Susanne@twincore.de • www.twincore.de/arbeitsgruppen/pathophysiologie-bakterieller-biofilme/

Forschungsprofil

Im Mittelpunkt unseres wissenschaftlichen Interesses stehen die molekularen Mechanismen, die der Etablierung von chronisch persistierenden *Pseudomonas aeruginosa* Infektionen zugrunde liegen. *P. aeruginosa* ist ein opportunistischer Erreger, der schwere akute und chronische Infektionen hervorrufen kann. Eine chronische *P. aeruginosa* Infektion von erheblicher klinischer Bedeutung ist die Infektion der Lunge von Mukoviszidose Patienten. *P. aeruginosa* überlebt dort in sogenannten Biofilmen und widersteht, eingekapselt in eine selbst-produzierte extrazelluläre Matrix, dem Immunsystem und auch intensiver antibiotischer Therapie.

Wir fokussieren unsere Arbeiten auf die Untersuchung von bakteriellen Faktoren, die strukturellen und regulatorischen Einfluss auf die Biofilmbildung nehmen und widmen uns der Bedeutung von inter- und intra-bakterieller Signaltransduktion bei der Pathogenese chronischer Infektionen. Ein weiterer Schwerpunkt liegt in der Identifizierung von adaptiven Mutationen. Diese entstehen im Rahmen der Anpassung an den Wirt und führen zur Generierung von genetischer Diversität und Selektion von besonders gut adaptierten *P. aeruginosa* Phänotypen. Erkenntnisse aus unseren Studien sollen als Grundlage für die Entwicklung von alternativen Therapie-Strategien dienen, die auch gegenüber chronischen Biofilm-Infektionen wirksam sind.

Forschungsprojekte

Qualitative und Quantitative Untersuchung von *Pseudomonas aeruginosa* Biofilmen

Pseudomonas aeruginosa ist der häufigste Erreger von chronischen Infektionen der Lunge von Mukoviszidose (engl. cystic fibrosis (CF))-Patienten. Zunehmende Infekt-Exazerbationen und Inflammation sind die Hauptursachen für eine kontinuierlich abnehmende Lungenfunktion und bestimmen dadurch maßgeblich die Prognose der chronisch infizierten Patienten. Chronische Infektionen sind schwer zu therapieren, da die Erreger nicht nur gegenüber der Immunantwort des Wirtes sondern auch gegenüber antimikrobiellen Therapien weitestgehend resistent sind. Ein Hauptgrund für das Überleben der Bakterien in der chronisch infizierten CF Lunge ist, dass sie sich in sogenannten Biofilmen zusammen schließen. In den Biofilmen sind die Bakterien von einer Schutzhülle umgeben, die sie sehr wirksam vor Angriffen des Immunsystems oder Antibiotika schützt.

Für die Entwicklung von neuen alternativen Therapiestrategien, die auch gegenüber chronischen Biofilm-Infektionen wirksam sind, ist detailliertes Wissen um die molekularen Mechanismen der Biofilmentstehung essentiell. Mit dem Ziel neue Zielstrukturen für eine Anti-Biofilm Aktivität zu identifizieren, haben wir in diesem Projekt einen globalen Screen auf genetische Determinanten der Biofilmbildung in *P. aeruginosa* etabliert. Es ist uns gelungen, *P. aeruginosa* Biofilme in 96-well Mikrotiterplatten zu kultivieren und nach Anfärbung mit einem Lebend/Tot Farbstoff mikroskopisch qualitativ und quantitativ zu analysieren. Dieses Testsystem erwies sich als eine robuste Methode, die es erlaubt, die Biofilmprofile verschiedener *P. aeruginosa* Stämme und Mutanten zu differenzieren.

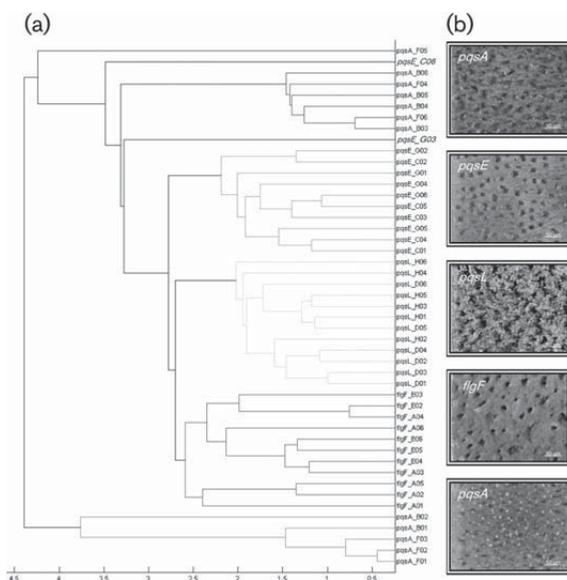


Abb. 1: (a) Hierarchisches Kluster von vier *P. aeruginosa* PA14 Mutanten (*pqsA*, *pqsE*, *pqsL* und *flgF*) und (b) ein repräsentatives 3D Bild der Mutanten.

Diese optische Methode wurde erfolgreich in einem globalen Screen zur Identifizierung von genetischen Determinanten der Biofilmbildung in *P. aeruginosa* eingesetzt. Dazu wurde eine umfassende und geordnete Transposonmutantenbank, die an der Harvard Medical School hergestellt wurde und die ca. 5500 einzelne Transposonmutanten umfasst, unter Biofilmbedingungen kultiviert und mikroskopisch untersucht. In Abbildung 2 ist das Ergebnis dieses Screens dargestellt. Ca. 500 Mutanten konnten auf diese Weise identifiziert werden, die eine verminderte und 400 Mutanten, die eine verstärkte Biofilmbildung aufwiesen.

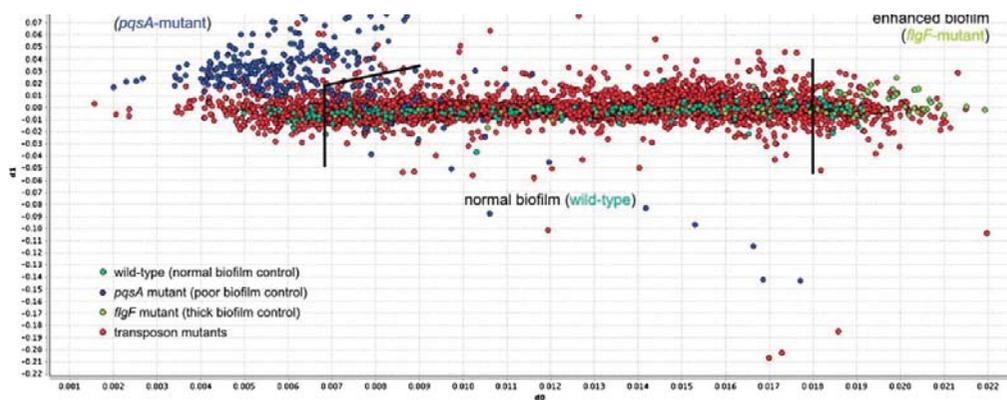


Abb. 2: 2D Projektion der Verteilung der Transposonmutanten der Harvard Medical School. Jeder Punkt repräsentiert eine Mutante, definiert durch 16 verschiedene biophysikalische Parameter.

Trotz der zunehmenden Evidenz, dass *P. aeruginosa* im Respirationstrakt der CF Patienten innerhalb von Biofilmen wächst, wird des Resistenzprofil der aus der Lunge der CF Patienten isolierten Pseudomonaden mit konventionellen Methoden durchgeführt, welches die Testung von planktonischen Kulturen beinhaltet. Dieses Resistenzprofil dient als Grundlage für eine gerichtete Antibiotika-Therapie in der Klinik, obwohl das Resistenzprofil von planktonischen Bakterien nicht unbedingt dem aktuellen Profil der Biofilm Bakterien in der Lunge entsprechen muss. Es erscheint daher sinnvoll, dass Empfindlichkeitstestungen unter solchen Bedingungen durchgeführt werden sollten, die der Situation in vivo, d.h. in der chronischen Infektion am nächsten kommen. Erste Studien haben gezeigt, dass Patienten mit einer effektiven Anti-Biofilm Behandlung eine bessere klinische Prognose haben. Das größte Problem bei der Evaluation des klinischen Nutzens einer alternativen Antibiotika-Behandlung, war bisher das Fehlen eines geeigneten Testsystems, welches die Kliniker zeitnah mit einem Resistenzprofil von Biofilm-Bakterien versorgen könnte.

Wir haben zeigen können, dass die Kultivierung von *P. aeruginosa* in 96-well Platten und deren mikroskopische Untersuchung eine robuste Methode ist, die es sogar erlaubt, die Empfindlichkeit von *P. aeruginosa* Biofilmen gegenüber verschiedenen Antibiotika zu untersuchen.

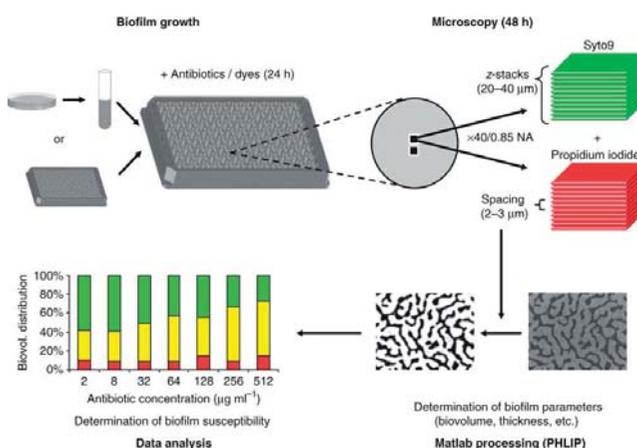


Abb. 3: Workflow des Testsystems zur Bestimmung der Empfindlichkeit von Biofilmen gegenüber Antibiotika.

Zusammengefasst kann man feststellen, dass wir eine robuste Methode zur quantitativen und qualitativen Analyse von *P. aeruginosa* Biofilmen etabliert haben. Dieses optische Verfahren soll in der Zukunft nicht nur in einer Studie zur Evaluation des klinischen Nutzens einer Biofilmempfindlichkeitsbestimmung eingesetzt werden, sondern wir werden das Testsystem ebenso zur Identifizierung von neuen Wirkstoffen mit Anti-Biofilm Aktivität verwenden.

■ Projektleitung: Häußler, Susanne (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Mukoviszidose e.V.

Weitere Forschungsprojekte

Identifizierung von genetischen Antibiotika-Resistenz Determinanten in *Pseudomonas aeruginosa*.

■ Projektleitung: Häußler, Susanne (Prof. Dr. med.); Förderung: HFG, EU, DFG

Bedeutung der 4-quinolone für die Pathogenese von chronischen *Pseudomonas aeruginosa* Infektionen.

■ Projektleitung: Häußler, Susanne (Prof. Dr. med.); Förderung: HFG

Globale Phänotypisierung von *Pseudomonas aeruginosa* PA14.

■ Projektleitung: Häußler, Susanne (Prof. Dr. med.); Förderung: HFG

C-di-GMP Signalling in Pseudomonas aeruginosa.

■ Projektleitung: Häußler, Susanne (Prof. Dr. med.); Förderung: SFB

Morphologische Varianz in Pseudomonas aeruginosa.

■ Projektleitung: Häußler, Susanne (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Abstracts

2010 wurden 8 Abstracts publiziert.

Promotionen

Ahmed Haddad: Environmental factors influence virulence in *Pseudomonas aeruginosa*.

Mathias Müsken: Establishment of a novel optical tool for qualitative and quantitative biofilm analysis of *Pseudomonas aeruginosa*.

Master

Janine Strehmel: Etablierung eines *Gaussia Luciferase* Biolumineszenz-Assays für *Pseudomonas aeruginosa* zur Untersuchung von Protein-Protein-Interaktionen *in vivo*.

Sebastian Bruchman: Genetische Determinanten der *Pseudomonas aeruginosa* Antibiotikaresistenz.

Ariane Zimmermann: Untersuchungen zur Virulenz von *Pseudomonas aeruginosa* im Amöbenmodell.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Häußler, Susanne (Prof. Dr. med.): Gutachtertätigkeiten für internationale Fachzeitschriften.

Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum für Transplantationen IFB-Tx

■ **Sprecher: Prof. Dr. Hermann Haller**

Tel.: 0511 / 532-6319 • E-Mail: haller.hermann@mh-hannover.de • www.ifb-tx.de

The aim of the Integrated Research and Treatment Centre IFB-Tx at the Hannover Medical School MHH is to strengthen clinical research and academic medicine and to rectify the current deficits in clinical research structures. Moreover, the IFB-TX organizes a structured educational program designed to recruit young investigators into the field and to provide these young investigators with a professional perspective.

The Integrated Research and Treatment Centre Transplantation (IFB-Tx) at Hannover Medical School (MHH) and its first set of research projects have been recommended for funding within the IFB-program of the BMBF in November 2007. Due to internal procedures the official start of the IFB-Tx was approved in October 2008. The internal structures of the IFB-Tx had been installed by summer 2008. The financial reporting system has been implemented since October 2008. However, most of the research projects within the IFB-Tx have started in July 2008.

The aims of the IFB-Tx at the MHH are:

1. To establish and strengthen the structures for clinical research
2. To establish a career program for clinician-scientists
3. To provide an organisational and management program to ensure integration of departments and scientists in clinical research

The IFB-Tx started in July 2008. Within the first 30 months we have achieved significant results (see below) and have reached most of our milestones.

To achieve the first aim we have implemented important structures to foster and enhance clinical studies: (1) biometrics for the statistical and conceptual analysis of research projects (Prof. Koch), (2) a clinical research organisation (CRO) to support the planning, conduct and analysis of clinical studies (Dr. von der Leyen), and (3) drug surveillance and electronic documentation to guarantee the safety and regulatory aspects (Prof. Jordan).

In addition, IFB-Tx core facilities in the following areas have been established to facilitate the management of clinical research in transplantation: (1) biobanking to ensure the adequate treatment and handling of tissue samples and cells from patients (Prof. Bock), (2) immunophenotyping to characterize and distinguish the immunology of transplantation in patients (Prof. Falk), (3) a GMP unit for the preparation and handling of human cells for cell-based therapies (Prof. Hildebrandt), and (4) a clinical research laboratory for the development of novel molecular strategies (Prof. Thum).

To achieve the second aim we have implemented (1) a structured career development plan for clinicians in clinical research, and (2) an educational program for clinician-scientists, nurses and lay people (EUCAT).

Thirdly and importantly, the basis for the IFB-Tx is the internal organisation and successful management of the program. Here we have implemented a novel organisational structure, have installed boards and evaluation programs and established a functional management team of the IFB-Tx at the MHH.

Etablierung der GMP Development Unit

■ Leiter: Prof. Dr. Martin Hildebrandt

Tel.: 0511 / 532-6319 • ifb-tx.gmpdu@mh-hannover.de • www.ifb-tx.de/index.php?id=core_facil_gmp

Forschungsprofil

Die GMPDU wurde an der Schnittstelle von präklinischer Forschung und klinischer Prüfung angesiedelt, um alle präklinischen Entwicklungsphasen von Zelltherapieverfahren zu unterstützen und die translationale Forschung im Sinne der Entwicklung von Produkten voranzutreiben. Mit dem Bezug der Räume in der 3. Etage der Feodor-Lynen-Straße 21 rückte die GMPDU in unmittelbare Nähe des Herstellungsbereichs für Zelltherapeutika der Cytonet Hannover GmbH. Parallel wurden die regulatorischen Grundlagen für das Cellular Therapy Centre (CTC) der MHH geschaffen. In der Interimphase bis zum Übergang des GMP-Herstellungsbereichs der Cytonet Hannover in die MHH wurden Projekte des IFB-Tx und weiterer Partner bis zum möglichen Eintritt in den GMP-Bereich vorangetrieben. Folgende Produkte harren derzeit der prospektiven Validierung nach erfolgreicher Stabilisierung der GMP-Herstellungseinrichtung unter der neuen Trägerschaft:

- Herstellung regulatorischer T-Zellen unter GMP-Bedingungen: Das Projekt erfolgt in Kooperation mit Frau Prof. Franzke, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, sowie mit Prof. Krug und Dr. Schumann, Fraunhofer Institut für Toxikologie und experimentelle Medizin (ITEM). Die Herstellung regulatorischer T-Zellen soll optimiert und der Routineherstellung zugeführt werden. Hier wurden Herstellungsprozesse und Qualitätskontrollen in Annäherung an GMP durchgeführt, optimiert und Zielspezifikationen für die prospektive Validierung festgelegt.

- Herstellung CMV-spezifischer Lymphozyten unter GMP-Bedingungen: Es besteht eine Kooperation mit dem Institut für Transfusionsmedizin (Leitung: Prof. Dr. R. Blasczyk), Arbeitsgruppe Prof. Dr. B. Eiz-Vesper. Auch hier erfolgten Herstellungsprozesse in Annäherung an GMP, mit Festlegung von Zielspezifikationen für eine prospektive Validierung. Die Qualitätskontrollen erfolgen im Institut für Transfusionsmedizin.

Neben der Betreuung und Begleitung externer Projekte verfolgt die GMPDU eigene Forschungsaktivitäten. Im Vordergrund steht dabei das über den IFB-Tx finanzierte Projekt zur Immunmodulation des Transplantats durch Beeinflussung des Enzyms Dipeptidylpeptidase IV (DPP IV, CD26). Über die Expression von CD26 konnten wir T-Gedächtniszellen charakterisieren, die von entscheidender Bedeutung für die Rekonstitution einer T-Zell-Immunkompetenz sind. In unserem Projekt untersuchen wir zunächst in präklinischen Modellen den Effekt der Inhibition des Enzyms DPP IV/CD26 auf die Entstehung der chronischen Graft vs. Host-Krankheit. Unsere Hypothese besagt, dass die Blockierung der Enzymaktivität das Risiko der chronischen Graft vs. Host-Krankheit deutlich vermindert. Kooperationspartner in dieser Studie sind Prof. Dr. W. Reutter, Institut für Molekularbiologie und Biochemie der Charité, Berlin, Prof. Dr. Mario Schiffer, Klinik für Nephrologie und Hypertensiologie (Leitung: Prof. Dr. H. Haller), und Prof. Dr. Hans-Ulrich Demuth, ProBioDrug AG, Halle (Saale).

Die derzeitige Dynamik in der Gesetzgebung zu sog. Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) war Anregung für einen Verbund universitärer Herstellungseinrichtungen, für welchen uns eine Förderung im Rahmen des 7. Förderprogramms der EU bewilligt wurde (FP7-HEALTH-2010.4.2-6: Impact of EU legislation on health research). Teilnehmende Zentren des Konsortiums ACADEMIC GMP sind: University College London, Imperial College London, University of Newcastle upon Tyne, Lunds Universitet, J.-W. von Goethe-Universität Frankfurt/M., Universität Regensburg und die Medizinische Universität Wien.

Mitarbeiterinnen der GMP Development Unit:

- Ahrens, Constanze (Dipl. oec. troph.): Schwerpunkte: Gute Klinische Praxis (GCP), Arzneimittelsicherheit, Datenmanagement
- Daemen, Kerstin, VTLA-Schwerpunkte: Experimentelle Hämatologie, Immunologie und Zellbiologie; leitende Laborassistentin
- Stevanovic-Meyer, Maja, MTLA-Schwerpunkte: Gute Laborpraxis (GLP), Molekularbiologie, Zellbiologie

Molekulare und Translationale Therapiestrategien

■ Leiter: Prof. Dr. Dr. Thomas Thum

Tel.: 0511 / 532-5272 • E-Mail: Thum.Thomas@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/imtts.html

Forschungsprofil

Zum 1. Oktober 2009 wurde das Institut für Molekulare und Translationale Therapiestrategien (IMTTS) an der MHH gegründet und dient unter anderem als eine der Core Facilities im Bereich des Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrums Transplantation (IFB-Tx). Das Institut befindet sich derzeit im Aufbau; der experimentelle Betrieb wurde im Januar 2010 aufgenommen. Die Mitarbeiteranzahl umfasst aktuell 16 Postdocs, PhD-Studenten und technische Angestellte. Die Finanzierung erfolgt derzeit über den IFB-Tx, sowie externe Drittmittelgeber, wie z.B. die DFG. Die Doktoranden sind in der Hannover Biomedical Research School integriert.

Im Zentrum des wissenschaftlichen Interesses steht die Entwicklung neuer Therapiekonzepte in der Herz/Kreislaufmedizin und Transplantationsforschung. Weltweit nehmen kardiovaskuläre Erkrankungen in den Todesursachenstatistiken den ersten Rang ein und neue therapeutische Strategien werden dringend benötigt. Wir fokussieren unsere derzeitigen Aktivitäten auf MicroRNAs, kleine RNA-Moleküle, die durch die Regulation zahlreicher Zielgene komplexe Gen-Netzwerke modulieren und dadurch fundamentale Auswirkungen auf die Entwicklung und Funktion verschiedenster Organe haben. Bei unterschiedlichen kardiovaskulären Erkrankungen liegen MicroRNAs auf einem veränderten Expressionsniveau vor und sind dadurch direkt an einer Reihe pathophysiologischer Vorgänge im kardiovaskulären System ursächlich beteiligt. Die Entwicklung von MicroRNA-Modulatoren, wie beispielsweise Antagomiren, erlaubt erstmalig eine Modellierung und Normalisierung deregulierter Gen-Netzwerke und könnte damit zukünftig zu völlig neuen Strategien einer Mechanismus-basierter Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen führen. Ein besonderes Interesse liegt hierbei in der Entwicklung MicroRNA-basierter Therapiestrategien zur Verhinderung von Fibrose bei Herzerkrankungen, aber auch bei verschiedenen Pathologien der Lunge oder Niere, sowie nach Organtransplantation.

Zusätzlich werden therapeutische Strategien zur Zell- und Oligonukleotid-basierter Stimulation von Angiogenese ischämischer Regionen (z.B. nach Myokardinfarkt) entwickelt. In Kooperation mit verschiedenen klinischen und präklinischen Abteilungen der MHH werden hier relevante molekulare Zielstrukturen identifiziert und in Zukunft im Rahmen des IFB-Tx klinische Studien zur Modulation von Fibrose und/oder Ischämie beispielsweise nach Myokardinfarkt initiiert werden. Zusätzlich fokussiert sich die Abteilung auf die Nutzbarmachung zirkulierender microRNAs als neue innovative Biomarker verschiedener Erkrankungen.

Forschungsprojekte

Entwicklung microRNA-basierter Therapiestrategien zur Verhinderung kardialer Fibrose

Die Entwicklung kardialer Fibrose ist ein Adaptationsmechanismus für kardialen Stress, insbesondere nach Myokardinfarkt oder prolongiertem Bluthochdruck. Progrediente Fibrose-Entwicklung führt zu Arrhythmie-Neigung und zunehmender Entwicklung einer diastolischen und später auch systolischen kardialen Dysfunktion. Verschiedene Studien konnten eine Beteiligung von MicroRNAs auch bei der Entwicklung kardialer Fibrose nachweisen. MicroRNAs sind kleine aus nicht-kodierenden Nukleotiden bestehende Moleküle, welche die Genexpression durch mRNA-Degradation oder translationale Inhibition regulieren. Microarray-basierte miRNA-Analysen zeigen sowohl in verschiedenen Modellen der Herzinsuffizienz als auch beim Patienten eine starke Hochregulation von miR-21 im linksventrikulären Myokard. Durch intravenöse Applikation eines spezifischen miR-21 Antagonisten („Antagomir“) konnte

eine Hochregulation der miR-21-Expression mit nachfolgender kardialer Fibrosierung und Dysfunktion verhindert werden (Nature, 2008). MicroRNA basierte Ansätze könnten daher zukünftig zu einer verbesserten Therapie der Herzinsuffizienz führen und stellen einen wesentlichen Schwerpunkt derzeitiger Forschungsaktivitäten unseres Institutes dar. Da derzeit verschiedene chemisch modifizierte miRNA-Antagonisten verfügbar sind, führten wir einen systemischen Vergleich derer Effektivität durch. Es zeigte sich, dass miR-21 Antagonisten mit einer längeren Nukleotidzahl (22nt) effizienter als relativ kurze Antagonisten (8 nt) sind. So führte die intravenöse Gabe längerer miR-21 Antagonisten zu einer langandauernden Suppression der miR-21 im Herzen, während dies für kürzere Nukleotide nicht der Falle war (Abb.1A).

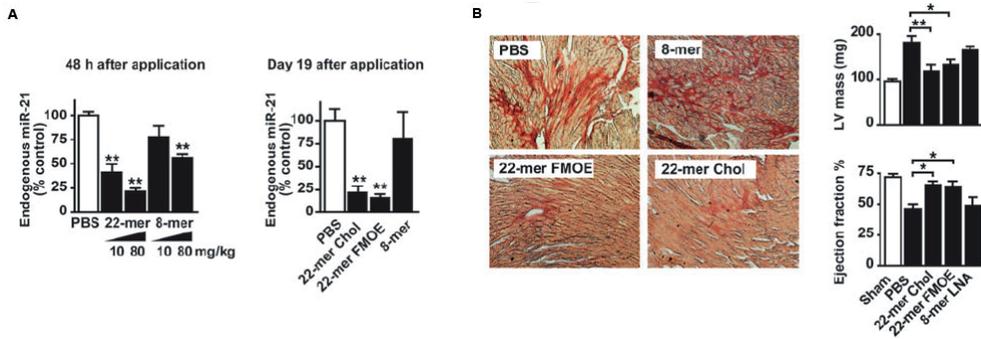


Abb. 1: A) Effekte unterschiedlicher Antagomir-Chemien auf die kardiale miR-21 Expression. B) Einfluss unterschiedlicher Antagomire auf kardiale Fibrose und Funktion nach Drucküberlastung.

Desweiteren führte nur die Gabe längerer miR-21 Antagonisten zu einer Verhinderung der Fibroseentstehung und Normalisierung der Herzfunktion in einem Modell der linksventrikulären Drucküberlastung (Abb.1B). Unsere Daten liefern wichtige Hinweise über die Art von Oligonukleotid-Chemien, die möglicherweise zukünftig auch in klinischen Studien eingesetzt werden sollen (J Clin Invest, 2011). Eine weitere Entdeckung die wir in diesem Zusammenhang machen konnten, war das Vorliegen von microRNAs im Blut von Patienten. Derzeit evaluieren wir den Wert zirkulierender microRNAs als neue Biomarker und auch als mögliche sekretierte Zell-Zell-Kommunikatoren (Abb. 2).

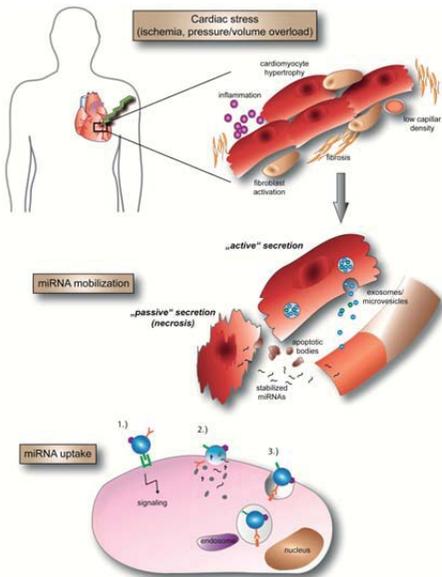


Abb.2: Bedeutung zirkulierender microRNAs als mögliche Biomarker und neue Zell-Zell-Kommunikatoren.

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof., Dr., Dr. med.); Kooperationspartner: Engelhardt, Stefan (Prof. Dr. Dr.), Technische Universität München, Bauersachs, Johann (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Tuschl, Thomas (Prof. Dr.), Rockefeller University, New York; Förderung: BMBF, DFG

Weitere Forschungsprojekte

Rolle von microRNAs bei Nierenerkrankungen

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr. med.); Kooperationspartner: Lorenzen, Johan (Dr. med.), Haller, Hermann (Prof. Dr. med.), MHH; Förderung: BMBF

MicroRNA-abhängige Zell-Zell-Kommunikation zwischen kardialen Fibroblasten und Kardiomyozyten bei pathologischer Herzhypertrophie

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr. med.); Kooperationspartner: Chowdhury, Kemal (Prof. Dr.), Max Planck Institute of Biophysical Chemistry, Goettingen; Förderung: DFG

Asymmetrisches Dimethylarginin, microRNAs und vaskuläre Biologie

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr. med.); Förderung: DFG

Einfluss von Aldosteron und Aldosteronantagonisten auf endotheliale Progenitorzellen

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr. med.); Kooperationspartner: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.), MHH; Förderung: DFG

Modulation endothelialer Progenitorzellen und Endothelfunktion bei Patienten mit symptomatischer koronarer Herzerkrankung durch organische Nitrate

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr. med.); Kooperationspartner: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.), MHH; Förderung: Wirtschaft

Entwicklung microRNA-basierter Therapien zur verbesserten Angiogenese nach Myokardinfarkt

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr. med.); Kooperationspartner: Tuschl, Thomas (Prof. Dr.), Rockefeller Institute, New York; Förderung: DFG

Bedeutung Osteopontin-induzierter micro-RNAs auf die Progression der kardialen Fibrose

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr. med.) Lorenzen, Johan (Dr. med.); Förderung: DFG

Bestimmung altersabhängiger miRNA-Muster von humanen dermalen Endothelzellen

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Originalpublikationen

Ertl G, Thum T. New insight into healing mechanisms of the infarcted heart. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(2):144-146

Fleissner F, Jazbutyte V, Fiedler J, Gupta SK, Yin X, Xu Q, Galuppo P, Kneitz S, Mayr M, Ertl G, Bauersachs J, Thum T. Short communication: asymmetric dimethylarginine impairs angiogenic progenitor cell function in patients with coronary artery disease through a microRNA-21-dependent mechanism. *Circ Res* 2010;107(1):138-143

Haghikia A, Missol-Kolka E, Tsikas D, Venturini L, Brundiers S, Castoldi M, Muckenthaler MU, Eder M, Stapel B, Thum T, Haghikia A, Petrasch-Parwez E, Drexler H, Hilfiker-Kleiner D, Scherr M. Signal

transducer and activator of transcription 3-mediated regulation of miR-199a-5p links cardiomyocyte and endothelial cell function in the heart: a key role for ubiquitin-conjugating enzymes. *Eur Heart J* 2010;DOI: 10.1093/eurheartj/ehq369

Thum T, Anker SD. Liraglutide for weight loss in obese people. *Lancet* 2010;375(9714):551-2; author reply 552-3

Thum T, Batkai S, Malinski PG, Becker T, Mevius I, Klempnauer J, Meyer HH, Frölich JC, Borlak J, Tsikas D. Measurement and diagnostic use of hepatic cytochrome P450 metabolism of oleic acid in liver disease. *Liver Int* 2010;30(8):1181-1188

Thum T, Schmitter K, Fleissner F, Wiebking V, Dietrich B, Widder JD, Jazbutyte V, Hahner S, Ertl G, Bauersachs J. Impairment of endothelial progenitor cell function and vascularization capacity by aldosterone in mice and humans. *Eur Heart J* 2010;DOI: 10.1093/eurheartj/ehq254

Thum T, Wiebking V, Ertl G, Bauersachs J. Organic nitrates differentially modulate circulating endothelial progenitor cells and endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease. *Antioxid Redox Signal* 2010;DOI: 10.1089/ars.2010.3503

Ucar A, Vafaizadeh V, Jarry H, Fiedler J, Klemmt PA, Thum T, Groner B, Chowdhury K. miR-212 and miR-132 are required for epithelial stromal interactions necessary for mouse mammary gland development. *Nat Genet* 2010;42(12):1101-1108

Wolf C, Lorenzen JM, Stein S, Tsikas D, Störk S, Weidemann F, Ertl G, Anker SD, Bauersachs J, Thum T. Urinary asymmetric dimethylarginine (ADMA) is a predictor of mortality risk in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2010;DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.11.003

Xia N, Daiber A, Habermeier A, Closs EI, Thum T, Spanier G, Lu Q, Oelze M, Torzewski M, Lackner KJ, Münzel T, Förstermann U, Li H. Resveratrol reverses eNOS uncoupling in apolipoprotein E knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;335(1):149-154

Übersichtsarbeiten

Diller GP, Thum T, Wilkins MR, Wharton J. Endothelial progenitor cells in pulmonary arterial hypertension. *Trends Cardiovasc Med* 2010;20(1):22-29

Fiedler J, Gupta SK, Thum T. MicroRNA-Based Therapeutic Approaches in the Cardiovascular System. *Cardiovasc Ther* 2010;DOI: 10.1111/j.1755-5922.2010.00220.x

Fleissner F, Thum T. Critical role of the nitric oxide / reactive oxygen species balance in endothelial progenitor dysfunction. *Antioxid Redox Signal* 2010;DOI:10.1089/ars.2010.3502

Gupta SK, Bang C, Thum T. Circulating microRNAs as biomarkers and potential paracrine mediators of cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2010;3(5):484-488

Jazbutyte V. Mitochondrial dynamics: molecular mechanisms and the role in the heart. *Minerva Cardioangiol* 2010;58(2):231-239

Jazbutyte V, Thum T. MicroRNA-21: from cancer to cardiovascular disease. *Curr Drug Targets* 2010;11(8):926-935

Kumarswamy R, Anker SD, Thum T. MicroRNAs as circulating biomarkers for heart failure: questions about MiR-423-5p. *Circ Res* 2010;106(9):e8; author reply e9

Lorenzen J, Thum T, Haller H. EMT, EndMT, PMT: Mechanismen der interstitiellen Fibrose. *Nephrologie* 2010;5(4):293-298

Thum T. MicroRNAs: from basic regulation towards therapeutic approaches--passion, caution and patience required. *Curr Drug Targets* 2010;11(8):898-899

Abstracts

2010 wurden 22 Abstracts publiziert.

Promotionen

Fiedler, Jan (Dr. rer. nat.): Endothelial miRNA contributes to capillary density in the infarcted heart.

Fleissner, Felix (Dr. med.): Asymmetric Dimethylarginine impairs angiogenic progenitor cell function in patients with coronary artery disease through a microRNA-21-dependent mechanism.

Wiebking, Volker (Dr. med.): Organic nitrates differentially regulate endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease.

Wissenschaftspreise

Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr. med.): Albert-Fraenkel Preis der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr. med.): Editorial Board Mitglied von *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*; Editorial Board Mitglied von *J Mol Cell Cardiol*; Editorial Board Mitglied von *Basic Res Cardiol*; Editorial Board Mitglied von *Am J Physiol Circ Physiol*; Committee Member *Translational Medicine, European Heart Failure Association*; Gutachter für zahlreiche Journale und Organisationen (z.B. DFG, DGK, ect).

Transplantationspathologie

■ Leiter: Prof. Dr. Oliver Bock

Tel.: 0511 / 532-4466 • E-Mail: Bock.Oliver@mh-hannover.de • www.ifb-tx.de

Forschungsprofil

Mechanismen Transplantations-assoziiierter Akkumulation von extrazellulärer Matrix und progressiver Fibrose: In vitro - Modelle und in vivo - Analyse von Organbiopsien

Die Ausbildung einer Fibrose in geschädigten Geweben stellt ein pathologisches Reparaturprinzip dar, das die Integrität eines Organes erhalten soll, wenn dieses kein oder nur ein limitiertes Potenzial zur Regeneration besitzt.

Fibrose wird üblicherweise als irreversibel definiert und stellt das Endstadium eines Reparatursprozesses dar.

Meist gehen der Fibrosierung von Organen und Geweben Merkmale der Entzündung voraus, die mit der Demarkierung des geschädigten Gewebes und der Induktion von Granulationsgewebe mit Kapillaren, Fibroblasten und Makrophagen enden. Dieses entzündliche Umfeld führt letztlich zum Ersatz untergegangener Zellen und Gewebe durch ein dichtes Netzwerk aus Komponenten extrazellulärer Matrix (ECM) wie Kollagene, Laminin, Elastin, Fibronectin, Tenascin, und vielen anderen. Die Mechanismen, die zu einem Shift der physiologischerweise gut balancierten Aktivität von Matrixproduktion und -abbau hin zur Fibrosebildung führen, sind nur unvollständig verstanden. Die intuitiv wahrscheinliche Dysbalance von „zu viel“ ECM-Produktion bei „zu geringer“ ECM-abbauender Proteolyse scheint dabei die tatsächlichen Vorgänge nur ungenügend zu reflektieren. Neben der puren ECM-Synthese durch Matrix-produzierende Zellen wirken viele Wachstumsfaktoren und proteolytische Enzyme in einem geschädigten Gewebeareal.

Daher bietet die Untersuchung bisher unklarer Pathomechanismen in der Fibrosebildung die Chance, zelluläre und extrazelluläre Schlüsselwege zu identifizieren, deren Angreifbarkeit letztlich zu einer zielgerichteten Therapie gegen die progressive Vernarbung von Organen in der Transplantationsmedizin führen soll.

Primäre Myelofibrose - echte Neoplasie mit reaktiver Fibrose

Die Myeloproliferative Neoplasie PMF ist ein wichtiges Modell für die Untersuchung der Fibroseentwicklung auch im Hinblick auf die profibrotische Wirkung von Faktoren und Cytokinen aus Megakaryozyten und (Pro-) Plättchen.

Der wesentliche Auslöser der Matrixdeposition in der PMF war bislang unbekannt. Nach neueren, eigenen Erkenntnissen scheint aber die aberrante interstitielle Proplättchenformation der Megakaryozyten in der PMF ein Schlüssel zur Klärung der Fibroblastenaktivierung zu sein. Speziell für diese Form der Fibrose ist damit ein potenzieller Schritt in Richtung therapeutischer Beeinflussbarkeit getan. So werden im Rahmen eines von der DFG geförderten Projektes Ansätze zur Reduktion der interstitiellen Pseudopodienbildung und Proplättchenformation in der PMF untersucht.

Modulation des fibrogenen Potenzials von primären Fibroblasten in vitro - Effekte von KH2NC6H4CO2H ?

KH2NC6H4CO2H wurde bzw. wird seit vielen Jahren bei einer Reihe von Erkrankungen mit pathologischer Matrixbildung (IPF, IPP, Sklerodermie) mit unterschiedlicher Response angewendet. Nur wenige Studien zeigten einen signifikanten Vorteil für Patienten der Verum-gegenüber der Placebo-Gruppe. Der Wirkmechanismus ist dabei völlig unklar geblieben. Wir untersuchen die Effekte von KH2NC6H4CO2H auf die Proliferation und das Genexpressionsprofil primärer humaner Fibroblasten (Haut, Lunge, Niere). Die ersten Ergebnisse lassen bei geringer Wirkung auf die Proliferation einen Effekt auf die Expression Matrix-degradierender Faktoren vermuten. So sind einzelne Kollagenasen unter KH2NC6H4CO2H signifikant überexprimiert, während Gene der Matrixsynthese schwächer exprimiert werden. Eine Bestätigung dieser Daten durch entsprechende Proteinanalysen wäre eine Rationale für die erneute Prüfung eines Effektes bzw. für die Untersuchung des unterschiedlichen Ansprechens auf die Therapie bei den Betroffenen.

Etablierung optimaler Lagerungsbedingungen für humane biologische Proben in Biomaterialbanken (OptiBio)

Humane biologische Proben für Biomaterialbanken umfassen eine Vielzahl von Gewebetypen, Zellen, Flüssigkeiten und daraus isolierte Proteine und Nucleinsäuren. Diese Proben bleiben nur dann eine wertvolle Quelle für die experimentelle Forschung, wenn die gewählten Lagerungsbedingungen eine bestmögliche Qualität über einen langen Zeitraum gewährleisten können. Wir untersuchen die optimalen Lagerungsbedingungen für biologische Proben in Biomaterialbanken. Als Ausgangsmaterial dienen 1.) Blutproben, aus denen Vollblut, Blutplasma und Serum sowie Blutzellpopulationen isoliert werden. Jede Probenart wird aliquotiert und bei verschiedenen Temperaturen eingelagert. 2.) Gewebe, das aufgeteilt i) nativ eingefroren wird bzw. ii) in ein stabilisierendes Reagenz überführt wird. 3.) Urinproben zur prospektiven Messung von DNA- und Proteinqualität. Die geplanten Qualitätskontrollen erfolgen zu definierten Zeitpunkten. Dabei wird die Qualität der Probe über die standardisierte Messung von ausgewählten Parametern und Biomarkern definiert. Serum und Plasma dienen der Messung der Konzentration von Enzymen sowie von Gerinnungsfaktoren im Plasma. Im Vollblut wird die Stabilität der DNA zu definierten Zeitpunkten ermittelt. Die Integrität der Nucleinsäuren wird in den definierten Abständen gemessen. Mittels sukzessiver molekularer Analysen durch quantitative Polymerase-Ketten-Reaktionen (PCR) soll die Qualität der Probenart durch die Analyse von Referenzgenen untersucht werden. Die wichtigsten Ziele sind a) die für jede untersuchte Probenart und Biomarker bestmögliche Lagerungstemperatur und -bedingung über b) einen mehrjährigen Zeitraum zu ermitteln, um eine wesentliche methodische Grundlage für Biomaterialbanken zu etablieren.

Forschungsprojekte

Chronische Transplantat-Dysfunktion & Remodelling

Der progressive Verlust funktioneller Kompartimente im Transplantat wird prädominant hervorgerufen durch Ischämie, Re-Perfusionsschäden sowie immunologische und nicht-immunologische Antworten des Organempfängers sowie von Zellen des Transplantates. Wegen der begrenzten Fähigkeit der Zellen in transplantierten Organen zur Selbst-Erneuerung erfolgt nach Schädigung und Zelluntergang der Ersatz durch Bindegewebe bis hin zur extensiven Vernarbung.

Ein ideales Monitoring der Organfunktion nach Tx. wäre ein solches, das die Identifizierung von molekularen Markern bereits vor einer manifesten Schädigung und der tatsächlichen klinischen Präsenz erlaubt. Kürzlich wurden daher erste Versuche unternommen, in Organbiopsien, die zu kontrollierten Zeitpunkten nach Tx. entnommen wurden (Protokoll-Biopsien), spezifische Gen-Signaturen zu erkennen (Mengel M et al., 2007, Maluf DG et al., 2008). Solche Protokoll-Biopsien repräsentieren daher wertvolle und unersetzbare Ansätze für das zukünftige Monitoring und die klinische Interpretation in Patienten nach Organ-Tx.

Ein Protokoll-Biopsie-Programm ist an der MHH für Niere und Lunge sowie beginnend in der Leber erfolgreich etabliert. Nach Herztransplantation wird schon seit vielen Jahren im Rahmen der Surveillance biopsiert.

Die Nieren-Transplantation stellt die einzige Lebens-rettende Maßnahme in Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz dar. Hinsichtlich der Anzahl transplantierte Organe bleibt die Niere das am häufigsten transplantierte Organ weltweit (<http://www.who.int/transplantation/organ/en/>). Obgleich dabei die Funktion des Allografts wegen der deutlich verbesserten Immunsuppression länger erhalten bleibt, stellt die kumulative Schädigung des transplantierten Organs und die chronische Transplantatnephropathie (CAN) eine wesentliche Limitation der Organfunktion dar (Yates PJ & Nicholson ML, 2006). CAN ist gekennzeichnet durch tubuläre Atrophie und interstitielle Fibrose, welche letztlich über eine Dysfunktion zum Verlust des Organes führen kann. Wegen der zahlreichen Prozesse, die hier involviert sind, ist die Identifizierung eines ultimativen kausalen Faktors unwahrscheinlich. Allerdings wurden kürzlich einige Indikatorgene für eine CAN in der 3-Monats-Protokoll-Biopsie in Nieren postuliert (Scherer A et al., 2009). Diese Gene könnten einen submikroskopischen Schaden bzw. eine noch nicht morphologisch fassbare CAN auf dem molekularen Level anzeigen, bevor diese klinisch auffällt.

Obgleich die Raten hinsichtlich der Langzeit-Funktion und der Abstoßung in anderen soliden Organen wie Leber, Herz

und Lunge different sind, führen doch vergleichbare pathologische Prozesse zum Organumbau und Fibrosierung nach Schädigung. Wegen ihrer besonderen „zarten“ Architektur ist die transplantierte Lunge besonders empfänglich für Dysfunktionen, wenn zelluläre Schädigung eintritt und Reparatursprozesse einsetzen. Die Bronchiolitis obliterans (BO) mit ihrer einhergehenden interstitiellen Fibrosierung schwächt die Organfunktion im Sinne einer massiv beeinträchtigten Oxygenierung des Blutes (Lama VN et al., 2006). Dieser Prozess ist chronisch und offensichtlich irreversibel und bedingt ggf. die erneute Transplantation einer Lunge. Kürzlich konnten durch Isolation von BO-Läsionen aus transplantierten Lungen Indikatoren eines aktiven Remodellierungs-prozesses auf der Ebene aberranter Genexpression identifiziert werden (Jonigk DD et al., im Druck). Tatsächlich gab es Kandidatengene, die auch in der CAN nachweisbar waren und somit Parallelen im pathologischen Prozess unterschiedlicher transplantierte Organe aufzeigen. Auch in transplantierten Herzen zeigen sich Umbauprozesse, die denen in Niere und Lunge ähneln. So konnten im Herz molekulare Marker einer Ischämie-induzierten myokardialen Schädigung durch ein Genexpressions-Profilierung erarbeitet werden wie z.B. uPA und VEGF, die sich als potenziell wichtige Indikatoren für Stress-bedingte Veränderungen des Organs und mögliche Dysfunktion herausstellen könnten (Aharinejad S et al., 2007). Wichtig und erwähnenswert ist hierbei, dass diese Protagonisten-Studien sämtlich auf Gefriergewebe von Organbiopsien zurückgegriffen haben.

Dieser Ansatz ist grundsätzlich wegen der besseren Integrität der Nukleinsäuren wie RNA für folgende Genexpressionsstudien geeignet. Das wesentliche Problem mit Gefriergewebe ist dabei, dass die Integrität der RNA nur unter den optimalen Bedingungen der Lagerung bei -80 °C. oder kälter erhalten bleibt. Sofort mit Beginn des Auftauens wird die RNA extensiv degradiert. Ein weiterer Nachteil von Gefriergewebe ist, dass sich im Gegensatz zu Formalin-fixierten und Paraffin-eingebetteten Geweben (FFPE) eine Korrelation von histomorphologischen Veränderungen mit molekularen Markern nur schwer realisieren lässt. Gefriergewebe kann nur mit äußersten Einschränkungen histologisch sicher beurteilt werden. So würden geringe zelluläre Schäden im Gefriermaterial dem Auge verborgen bleiben.

Alle fassbaren Veränderungen werden durch die mikroskopische Evaluation von FFPE-Gewebe sicherer detektiert.

Daher ist die molekulare Analyse von den einer Fibroseentwicklung und der chronischen Transplantat-Dysfunktion zugrunde liegenden Mechanismen in Korrelation mit der histomorphologischen Evaluation im FFPE-Gewebe der bessere, weil umfassendere Ansatz.

WP 1: Genexpressionsprofile definierter Zelltypen und Kompartimente aus Biopsien transplantierte Organe in Korrelation mit dem Schädigungsmuster

Wir werden unsere erfolgreichen Vorarbeiten mit der molekularen Analyse geringster Gewebemengen und Zellzahlen durch den Einsatz von sogenannten Low-Density-Genexpressions-Arrays (LDA) in FFPE-Gewebe ausbauen (Bock O et al., 2001; Theophile K et al., 2008a, 2008b). Basierend auf unserer Expertise werden wir den Focus im WP1 auf die zell-typ- und kompartiment- spezifische Rolle bei der Antwort auf Schäden im Allograft richten.

Dieser Ansatz umfasst:

in Nierenbiopsien die durch Laser-Mikrodissektion (LMD) erreichte Isolierung von Tubuli, Glomerula, Endothelzellen und interstitiellen Zellen wie Fibroblasten. Letztere werden aufgrund ihrer oft nicht eindeutigen Charakterisierbarkeit eine besondere Herausforderung sein.

in Leberbiopsien einen relevanten, wenn auch seltenen Zelltyp, die Sternzelle oder auch Ito-Zelle, die wesentlich für die ECM-Produktion in der Leber verantwortlich sein soll.

in Herzbiopsien werden wir uns erneut mit der noch unklaren Rolle der sogenannten Quilty-Läsionen befassen, einer Ansammlung von Lymphozyten und Gefäßproliferationen.

Zur Anwendung nach LMD kommen Prä-Amplifikationsstrategien und der Einsatz von LDA, die sich durch sorgfältig ausgewählte Kandidatengene auszeichnen. Wir definieren somit sogenannte „Response-related“ Genexpressionsprofile.

LDA 1: Angiogenese und ECM

LDA 2: T- und B-Zell – vermittelte Antworten

LDA 3: Cytokine und assoziierte Netzwerke (Interleukine, Interferone, CCR...)

LDA 4: Marker-LDA – diese sollen die im Umbau relevanten Zellpopulationen bzw. ECM-Komponenten identifizieren (z.B. FSP-1 für Fibroblasten, N-Cadherin, Vimentin, Fibronectin...)

■ Projektleitung: Brundiars, Stephanie (Dr. rer. nat.), Bock, Oliver (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Weitere Forschungsprojekte

Mechanismen der aberranten Proplättchenbildung in Myeloproliferativen Neoplasien

■ Projektleitung: Kreipe, Hans (Prof. Dr. med.), Bock, Oliver (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kröger, Nicolaus, Prof. Dr. med., UKE/Stammzelltransplantation; Förderung: DFG (BO 1954/1-2)

Modulation des fibrogenen Potenzials von primären Fibroblasten in vitro - Effekte von KH2NC6H4CO2H?

■ Projektleitung: Brundiars, Stephanie (Dr. rer. nat.), Bock, Oliver (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Etablierung optimaler Lagerungsbedingungen für humane biologische Proben in Biomaterialbanken (OptiBio)

■ Projektleitung: Brundiars, Stephanie (Dr. rer. nat.), Bock, Oliver (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Blasczyk, R. (Prof. Dr. med.), Transfusionsmedizin; Schumann, Gerhard (Prof. Dr. rer. nat.), Klinische Chemie; Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Originalpublikationen

Alchalby H, Badbaran A, Bock O, Fehse B, Bacher U, Zander AR, Kröger N. Screening and monitoring of MPL W515L mutation with real-time PCR in patients with myelofibrosis undergoing allogeneic-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(9):1404-1407

Hussein K, Engelhardt BM, Kreipe H, Bock O. IDH mutation analysis is not suitable for the routine molecular diagnostic algorithm in myeloproliferative and myelodysplastic neoplasms. *Blood* 2010;116(23):5073-5074

Hussein K, Theophile K, Büsche G, Schlegelberger B, Göhring G, Kreipe H, Bock O. Aberrant microRNA expression pattern in myelodysplastic bone marrow cells. *Leuk Res* 2010;34(9):1169-1174

Jonigk D, Theophile K, Hussein K, Bock O, Lehmann U, Bockmeyer CL, Gottlieb J, Fischer S, Simon A, Welte T, Maegel L, Kreipe H, Laenger F. Obliterative airway remodelling in transplanted and non-transplanted lungs. *Virchows Arch* 2010;457(3):369-380

Muth M, Büsche G, Bock O, Hussein K, Kreipe H. Aberrant proplatelet formation in chronic myeloproliferative neoplasms. *Leuk Res* 2010;34(11):1424-1429

Muth M, Theophile K, Hussein K, Jacobi C, Kreipe H, Bock O. "Hypoxia-induced down-regulation of microRNA-449a/b impairs control over targeted SERPINE1 (PAI-1) mRNA - a mechanism involved in SERPINE1 (PAI-1) overexpression". *J Transl Med* 2010;8:33

Abstracts

2010 wurden 3 Abstracts publiziert.

Promotionen

Dralle, Wiebke (Dr. med.): Megakaryozytäre Expression von miR-10a, miR-126, miR-17-5p und miR-20a in Philadelphia Chromosom-negativen chronischen myeloproliferativen Neoplasien.

Preußner, Ina (Dr. med.): Molekulare Marker der Angiogenese in der Primären Myelofibrose - Quantitative Genexpressionsanalysen von VEGF, den VEGF-Rezeptoren -1 (Flt-1) und -2 (KDR), sowie dem Hypoxie-induzierbaren Faktor \uparrow HIF- \uparrow und Endostatin.

Winter, Melissa (Dr. med.): Genexpressionsstudie zu CD9/Motility-related protein-1, Neutrophiler Elastase und alpha1-Antitrypsin in der Primären Myelofibrose.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bock, Oliver, (Prof. Dr. med.): Editorial Board Mitglied von *Current Stem Cell Research & Therapy*.

Schwerpunktprogramme

REBIRTH

Exzellenzcluster REBIRTH - „From Regenerative Biology to Reconstructive Therapy“

- **Sprecher:** **Prof. Dr. Dr. h.c. Axel Haverich,**
Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie

- **Stellvertr. Sprecher:** **Prof. Dr. Christopher Baum,**
Experimentelle Hämatologie;

- **Prof. Dr. Ulrich Martin,**
LEBAO Leibniz Forschungslaboratorium für Biotechnologie und künstliche Organe / Leibniz Research Laboratories for Biotechnology and Artificial Organs & Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie

- **Kontakt:** **Dipl.-Ing. Tilman Fabian**
Business Manager REBIRTH

Tel.: 0511 / 532-5204 • E-Mail: fabian.tilman@mh-hannover.de • www.rebirth-hannover.de;
www.mh-hannover.de/rebirth.html

Forschungsprofil/Forschungsprojekte

Die Medizinische Hochschule Hannover (MHH) ist bereits seit vielen Jahren auf hohem wissenschaftlichem Niveau auf dem Gebiet der regenerativen Medizin tätig und konnte sich somit im Jahr 2006 im Exzellenzwettbewerb des Bundes und der Länder mit dem Antrag für den Exzellenzcluster REBIRTH (Von Regenerativer Biologie zu Rekonstruktiver Therapie) erfolgreich gegen Konkurrenten aus den verschiedensten Forschungsbereichen durchsetzen.

Ziel unserer Forschung ist es, uns - durch interdisziplinäre Zusammenarbeit der verschiedenen in REBIRTH integrierten Wissenschaftsgebiete - als eine international renommierte Institution für regenerative Medizin zu etablieren, welche mit innovativen therapeutischen Strategien in den Bereichen blutbildender, kardiovaskulärer, respiratorischer und hepatopankreatischer Medizin führend ist. Basierend auf dem Erkenntnisgewinn im Bereich der Grundlagenforschung in REBIRTH und der Überführung in experimentelle Medizin sollen neue Ansätze und Technologien für die Medizin entwickelt werden, die zum Wohle des Patienten den Einsatz im klinischen Alltag finden werden. Unser Fokus liegt dabei auf den vier Organsystemen Herz, Blut, Lunge und Leber. Durch die Identifizierung relevanter Mechanismen regenerativer Prozesse wird es uns zunehmend möglich werden, ungewünschte Abläufe zu beeinflussen und regenerative Therapien zu entwickeln, d.h. den Organismus dabei zu unterstützen, sich selbst zu regenerieren. Über translationale Studien soll der Weg in die klinische Anwendung vorbereitet werden.

Im Jahr 2009 haben Bund und Länder die Fortführung der Exzellenzinitiative bis zum Jahr 2017 beschlossen. Wir werden die Möglichkeiten eines Fortsetzungsantrages in 2011 nutzen, um mit einer verstärkten methodischen Quervernetzung Einzelfelder noch stärker miteinander zu verzahnen sowie auf aktuelle Entwicklungen und Erkenntnisse fokussiert einzugehen.

An REBIRTH beteiligt sind neben der MHH sieben weitere Partner: die Leibniz Universität Hannover, das Laser Zentrum Hannover e.V., die Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, das Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin, das Institut für Nutztiergenetik Mariensee, das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig und das Max-Planck-Institut Münster.

Der Exzellenzcluster REBIRTH ist in vier Forschungsbereiche gegliedert, welche nachfolgend kurz vorgestellt werden.

Forschungsbereich A: Regenerative Biology and Related Sciences

Die Aktivitäten in Area A konzentrieren sich auf Stammzellbiologie und Regeneration sowie Organogenese. Ziel der wissenschaftlichen Arbeit ist es, tiefere Einblicke in die grundlegenden Mechanismen der genetischen und epigenetischen Re-Programmierung zu erhalten. Somit besteht ein zentrales Forschungsanliegen des Bereichs A in der Entschlüsselung der genetischen Mechanismen, welche die Embryonalentwicklung der Wirbeltiere kontrollieren. Ein besonderer Fokus liegt dabei auf dem Verständnis der molekularen und zellulären Prozesse, die für die Entwicklung von Organen wichtig sind, die sich aus dem Mesoderm ableiten. Um dieses Ziel zu erreichen, werden alle modernen Methoden der Molekular- und Zellbiologie eingesetzt. Es werden embryologische Methoden verwendet, um Fragen der Zell- und Gewebeinteraktion im Modellsystem Maus zu untersuchen. Daneben werden genetische Methoden angewendet, wie transgene oder gezielte Mutagenese, um die Funktionen von Genen *in vivo* und *in vitro* zu analysieren.

Zur Zeit liegen weitere wichtige Tätigkeitsschwerpunkte in der Charakterisierung von murinen und humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen), der hepatischen Differenzierung von Stammzellen, der *in vitro* Phänotypisierung von metabolischen Lebererkrankungen und der Entwicklung zellbasierter Therapien für die Leber. Das langfristige Ziel dieses Forschungsschwerpunktes ist, neue therapeutische Angriffspunkte mit Hilfe von iPS-Zellen und deren Abkömmlingen, die von den entsprechenden Patienten bzw. Krankheiten generiert wurden, zu identifizieren. Diese stammzellbasierten Behandlungen für metabolische/genetische Krankheiten zu untersuchen, ist ein weiterführendes Ziel. In näherer Zukunft werden sowohl microRNA Analysen bestimmter Stadien der Leberentwicklung und hepatischer Zelldifferenzierung als auch epigenetische Veränderungen während dieser Prozesse durchzuführen sein.

Damit soll das Grundlagenwissen bereitgestellt werden, das notwendig für neue Strategien ist, mit denen regenerative Prozesse verbessert und neuartige therapeutische Ansätze entwickelt werden können.

■ Area Manager: A. Gossler, Molecular Biology; H. Niemann, Friedrich-Loeffler-Institute (FLI), Institute of Farm Animal Genetics, Mariensee

Working/Research Groups

Research Group „Reprogramming“

■ H. Niemann, Friedrich-Loeffler-Institute (FLI), Institute of Farm Animal Genetics, Mariensee; T. Moritz, REBIRTH, Hannover

Junior Research Group „Stem Cell Biology“

■ H. Schöler, Max-Planck-Institute for Molecular Biomedicine, Münster; T. Cantz, REBIRTH, Hannover

Junior Research Group „Differentiation“

■ C. Baum, B. Schiedmeier, Department of Experimental Hematology; S. Lenzen, O. Naujok, Department of Clinical Biochemistry

Junior Research Group „Stem Cell Glycans“

■ R. Gerardy-Schahn, H. Bakker, (& F. Büttner), Institute for Cellular Chemistry and Neuroanatomy; T. Scheper, Leibniz University Hannover, Technical Chemistry

Research Group „Cell Surgery“

■ A. Heisterkamp, Leibniz University Hannover, Laser Zentrum Hannover e.V.

Service Unit „Embryonic Stem Cells “

■ R. Blasczyk, T. Müller, Institute for Transfusion Medicine; H. Hedrich, M. Dorsch, Institute of Laboratory Animal Science

Research Group „Liver Regeneration“

- M. Manns, L. Zender, Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology

Working Group „Proliferation Control“

- N. Malek, Institute for Molecular Biology; M. Gaestel, Institute for Biochemistry

Research Group „Cardiac Organogenesis“

- A. Kispert, Institute for Molecular Biology

Research Group „Organogenesis/Notch Signalling“

- A. Gossler, Institute for Molecular Biology

Junior Research Group „Regenerative Agents“

- J. Bauersachs, F. Limbourg, Department of Cardiology and Angiology

Forschungsbereich B: Reconstructive Therapy in Preclinical Models

Der Schwerpunkt des REBIRTH Forschungsbereichs B liegt auf der Entwicklung und Testung Rekonstruktiver Therapien in präklinischen Modellen. Dieser Bereich wurde konzipiert, um die Grundlagenforschung im Bereich regenerativer Mechanismen (Forschungsbereich A) mit den translationalen Plattformen (Forschungsbereich C) in Projekten zusammenzuführen, die „proof-of-principle“ in nicht-klinischen Modellen entwickeln und grundlegende Aspekte von „delivery“ und biologischer Sicherheit erforschen. Die neu aufgebauten Forschungsgruppen arbeiten im Bereich Zelltherapie, oft in Verbindung mit genetischen Modifikationen und „Tissue-Engineering“. Letztere Aktivitäten beinhalten neue Prinzipien der Lasertechnologie, „nanomanufacturing“ und Zellverarbeitung.

Einen Durchbruch in der Forschung stellt die Entwicklung von neuen Methoden zur Reprogrammierung von Körperzellen zu iPS-Zellen dar. iPS-Zellen lassen sich im Labor nahezu unbegrenzt vermehren und in viele Zelltypen differenzieren, diese Eigenschaften wurden zuvor nur in embryonalen Stammzellen beobachtet. Im Gegensatz zu diesen ist die Gewinnung von iPS-Zellen ethisch unbedenklich und bietet erstmals die Möglichkeit einer Zelltherapie mit körpereigenen Stammzellen ohne das Risiko einer Abstoßungsreaktion. Bisher bergen iPS-Zellen aufgrund der zu ihrer Herstellung verwendeten Methoden noch gewisse Risiken, die ihre klinische Anwendung verhindern. Große Hoffnungen werden daher zurzeit auf die Entwicklung verbesserter Herstellungsmethoden gesetzt, die den therapeutischen Einsatz von iPS-Zellen zur Behandlung verschiedenster Erkrankungen in Zukunft ermöglichen können.

Ein Schwerpunkt der experimentellen Untersuchungen ist zudem die hepatische Differenzierung von embryonalen Stammzellen bzw. iPS-Zellen und die Repopulation mit stammzellabgeleiteten Hepatozyten in standardisierten Mausmodellen. Zusätzlich ist die Entwicklung klinisch relevanter Leberrepopulationsverfahren zur Verbesserung der Zelltherapie bei metabolischen Lebererkrankungen wichtig. Weiterhin werden biothermodynamische Prozesse, die der Kryokonservierung biologischer Proben zugrunde liegen, analysiert. Dabei entwickeln die Wissenschaftler der Area B Kryokonservierungsstrategien für Stammzellen, Gewebe und Produkte aus dem Tissue-Engineering. Der Einfluss biologischer Temperatur-Transport-Mechanismen auf Zell-Zell-Interaktionen, die Signalübertragung sowie Veränderungen in Proteinen und Membranen wird geprüft. Des Weiteren werden verschiedene Lasersysteme und bildgebende Verfahren zum Erfassen und Manipulieren verschiedener Zellsysteme im Kontext der regenerativen Medizin erforscht (Biophotonik). In Area B werden zudem Ultraschalllasersysteme für innovative Aspekte der Nanotechnologie (Oberflächen, Partikel, Scaffolds) eingesetzt.

- Area Manager: K. C. Wollert, Department of Cardiology and Angiology; T. Scheper, Leibniz University Hannover, Institute of Technical Chemistry

Working/Research Groups**Junior Research Group „Cardiovascular Cell Therapy“**

- J. Bauersachs, J. Heineke, Department of Cardiology and Angiology

Junior Research Group „Hematopoietic Cell Therapy“

■ C. Baum, A. Schambach, Department of Experimental Hematology; C. Klein, Department of Pediatric Hematology and Oncology

Research Group „Lymphatic Cell Therapy“

■ A. Ganser, R. Stripecke, Department of Hematology, Oncology and Hemostaseology

Junior Research Group „Lymphocyte Biology“

■ R. Förster, A. Krueger, Institute of Immunology; R. Pabst, Institute for Functional and Applied Anatomy

Junior Research Group „Hepatic Cell Therapy“

■ M. P. Manns, M. Ott, M. Bock, Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology; C. Guzman, Helmholtz Centre for Infection Research Braunschweig

Research Group „Tolerance“

■ R. Blasczyk, C. Figueiredo, Department of Transfusion Medicine; M. P. Manns, E. Jäckel, Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology; R.E. Schmidt, G. Behrens, Clinical Immunology and Rheumatology; C. Guzman, Helmholtz Centre for Infection Research Braunschweig

Working Group „Cardiorespiratory Tissue Engineering“

■ U. Martin, Leibniz Research Laboratories for Biotechnology and Artificial Organs LEBAO. A. Haverich, Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery

Junior Research Group „Myocardial Tissue Engineering“

■ U. Martin, I. Gruh, Leibniz Research Laboratories for Biotechnology and Artificial Organs LEBAO; A. Haverich, Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery

Working Group „Bioartificial Lung“

■ A. Haverich, Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery; U. Martin, C. Hess, Leibniz Research Laboratories for Biotechnology and Artificial Organs LEBAO; T. Welte, Department of Pneumology

Working Group „Biomaterials“

■ I. Nolte, J. Bullerdiel, H. Murua Escobar, University of Veterinary Medicine Hannover, Small Animal Clinic

Junior Research Group „Basic Mechanisms of Tissue Formation“

■ D. Manstein, T. Reubold, M. Gaestel, Institute for Biophysical Chemistry; B. Brenner, Institute for Molecular & Cellular Physiology

Junior Research Group „Polymer Design“

■ T. Scheper, G. Dräger, Leibniz University Hannover/Institutes of Organic, Technical and Inorganic Chemistry A. Kirschning, Leibniz University Hannover, Institute of Organic Chemistry; P. Behrens, Leibniz University Hannover/ Institute of Inorganic Chemistry (ACI)

Working Group „Biomedical Process Technology“

■ B. Glasmacher, W. Wolkers, Leibniz University Hannover, Institute for Multiphase Processes and Centre for Biomedical Engineering

Junior Research Group „Biothermodynamics“

■ B. Glasmacher, W. Wolkers, N. Hofmann, Leibniz University Hannover, Institute for Multiphase Processes and Centre for Biomedical Engineering

Research Group „Biofluid Mechanics“

■ B. Glasmacher, W. Wolkers, S. Besdo, Leibniz University Hannover, Institute for Multiphase Processes and Centre for Biomedical Engineering

Working Group „Biophotonics“

■ A. Heisterkamp, Leibniz University Hannover, Quantum Optics and Laser Zentrum Hannover e.V.

Working Group „Nanoengineering“

■ B. Chichkov, Leibniz University Hannover, Quantum Optics and Laser Zentrum Hannover e.V.

Research Group „Biological Laser Printing“

■ B. Chichkov, L. Koch, Laser Zentrum Hannover e.V., Nanotechnology Department

Junior Research Group „Nanoparticles“

■ S. Barcikowski, Laser Zentrum Hannover e.V., Material and Process Technology Department

Research Group „Nanosurfaces“

■ B. Chichkov, A. Ovsianikov, Laser Zentrum Hannover e.V., Nanotechnology Department

Forschungsbereich C: Translation

Innerhalb des Exzellenzclusters REBIRTH ist die „Translation“ der in den Areas A und B erzielten Forschungsergebnisse im Hinblick auf deren klinische Anwendung von enormer Bedeutung. Die Area C stellt hierfür wichtige technologische Plattformen, z.B. die spektrale Karyotypisierung, zur Verfügung. Damit werden embryonale Stammzellkulturen untersucht, um auszuschließen, dass sich während der Kultur genetische Veränderungen entwickelt haben, die das Risiko einer Leukämieentwicklung bergen. Unter Translation versteht man z.B. Biokompatibilitätsmessungen modifizierter Zellen oder Gewebe, Untersuchung zu deren Langzeitintegrität, aber auch Analysen zur potenziellen Toxizität sowie Untersuchungen der genetischen Stabilität dieser Zellen. So kann beispielsweise die Verträglichkeit von Implantaten und künstlichen Geweben getestet werden. Des Weiteren werden maßgeschneiderte Biomatrizes durch Oberflächenfunktionalisierung entwickelt und Bedingungen für die large- oder clinical-scale Stammzellkultivierung optimiert. Diese Aufgaben setzen eine enge Vernetzung und Interaktion der Arbeitsgruppen aus Area C mit den Arbeitsgruppen der anderen Areas voraus.

■ Area Manager: B. Schlegelberger, Institute of Cell and Molecular Pathology; M. P. Manns, Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology

Working/Research Groups**Junior Research Group „Genetic & Epigenetic Integrity“**

■ B. Schlegelberger, C. Rudolph, Institute of Cell and Molecular Pathology

Service Unit „Pathology of experimental animal models“

■ H. Kreipe, G. Büsche, Institute of Pathology

Service Unit „Molecular Toxicology“

■ J. Borlak, Fraunhofer Institute of Toxicology and Experimental Medicine

Service Unit „Molecular Imaging and Marketing“

■ T. F. Schulz, B. Sodeik, Department of Virology; C. Baum, J. Bode, Department of Experimental Hematology

Service Unit „Magnetic Resonance Tomography/Imaging (MRI)“

■ J. Bauersachs, K. C. Wollert, Department of Cardiology and Angiology; H. Hedrich, M. Meier, Institute of Laboratory Animal Science

Junior Research Group „Large Scale Production“

■ T. Scheper, C. Kasper, Leibniz University Hannover/Institute of Technical Chemistry (TCI); P. Behrens, Leibniz University Hannover/Institute of Inorganic Chemistry (ACI)

Service Unit „Biocompatibility“

■ A. Loos, Centre of Competence “Cardiovascular Implants”

Service Unit „GXP - Good Laboratory/Manufacturing/Clinical Practice“

■ H. Hauser, Helmholtz Centre for Infection Research Braunschweig; M. Eder, M. Scherr, Department of Haematology & Onkology

Support of Clinical Studies

■ H. von der Leyen, Hannover Clinical Trial Center (HCTC) GmbH

Area D: Human Resources

Neben den wissenschaftlichen Aktivitäten ist die Entwicklung der Human Resources bedeutend für den Langzeiterfolg des Exzellenzclusters REBIRTH. Es konnten bisher rund 140 neue und aus REBIRTH-Mitteln vergütete Arbeitsplätze geschaffen werden, weitere 110 Forscher erhalten eine Finanzierung aus anderen Mitteln. Somit sind insgesamt ca. 250 Personen in REBIRTH-Arbeitsgruppen involviert. Zudem ist die Entwicklung nachhaltiger Ausbildungsprogramme ein wichtiger Bestandteil des REBIRTH-Konzepts. Im Dezember 2010 waren im Rahmen des PhD-Programms „Regenerative Sciences“ in den vier Jahrgängen 2007 bis 2010 insgesamt 66 Studenten eingeschrieben. Davon erhalten bzw. erhielten 40 ein REBIRTH-Stipendium, die übrigen 26 werden über die betreuende AG finanziert. Es sind 32 internationale Studenten aus 19 Nationen (Bulgarien, China, Indien, Indonesien, Iran, Jordanien, Kolumbien, Malaysia, Österreich, Polen, Rumänien, Russland, Serbien und Montenegro, Schweden, Schweiz, Taiwan, Tansania, Türkei, Ungarn) in das PhD-Programm integriert.

Weitere Informationen zum PhD-Programm sind im Kapitel “HBRS, Hannover Biomedical Research School” (Internationales PhD Program Regenerative Sciences) sowie auf der Internetseite www.rebirth-hannover.de (PhD-Programm) zu finden.

■ Area Manager: R.E. Schmidt, Department of Clinical Immunology; B. Glasmacher, Leibniz University Hannover, Institute of Multiphase Processes and Centre for Biomedical Engineering

Die Koordination des Exzellenzclusters REBIRTH mit mehr als 40 Arbeitsgruppen erfordert ein breit gefächertes Managementspektrum. Das Business Management hat die Aufgabe, den täglichen Betriebs- und Geschäftsablauf in eigener Verantwortung zu leiten. Im Einzelnen umfasst das Aufgabengebiet insbesondere planerische und organisatorische Tätigkeiten wie auch Steuerungs- und Führungsaufgaben. Dazu gehören das Finanzcontrolling, die Bereitstellung der Mittel (Ressourcen) sowie die Erarbeitung von Beschlussvorlagen für Gremiensitzungen und deren Nachbereitung, die Konzepterstellung für qualitätssichernde Maßnahmen und Belange der Öffentlichkeitsarbeit. Weitere Informationen zum Exzellenzcluster REBIRTH finden Sie auf unserer Internetseite www.rebirth-hannover.de oder in unserem 2009 erstellten Zwischenbericht, den Sie bei uns anfordern können. Hier finden Sie detaillierte Informationen zu den Forschungsbereichen und den Arbeitsgruppen.

■ Central Administration / Business Management: A. Haverich, Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery; T. Fabian, REBIRTH-Management, Hannover

Publikationen

Informationen finden Sie in den Berichten der jeweiligen Institute/Kliniken/Abteilungen oder in unserem aktuellen Science Report, den Sie bei uns bestellen können.

Zentrum für Infektionsbiologie - ZIB

- **Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Förster
- **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Sebastian Suerbaum
- **Administration Office:** Dr. Sabine Johann und Simone Zimmer

Tel.: 0511 / 532-9749 • E-Mail: ZIB@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/zib.html

In ihrem Gutachten zur „Struktur von Lehre und Forschung im Fach Biologie am Hochschulstandort Hannover“ empfahl die Strukturkommission der Wissenschaftlichen Kommission Niedersachsens u. a. die Einrichtung eines virtuellen Zentrums für Infektionsbiologie, um die bestehenden Potentiale der universitären Einrichtungen der Medizinischen Hochschule Hannover, der Stiftung Tierärztlichen Hochschule Hannover, des Helmholtz Zentrums für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig sowie der Leibniz Universität Hannover durch die übergreifende Vernetzung unter einheitlicher Koordination noch besser zu nutzen.

Den Empfehlungen folgend wurde im September 2002 das hochschulübergreifende Zentrum für Infektionsbiologie (ZIB) als eine gemeinsame Einrichtung der Medizinischen Hochschule Hannover, der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, der Leibniz Universität Hannover sowie des Helmholtz Zentrums für Infektionsforschung, Braunschweig, gegründet. Derzeit sind drei Institute der Tierärztlichen Hochschule Hannover, 20 Abteilungen der MHH, fünf Abteilungen des HZI Braunschweig und vier Abteilungen des neu gegründeten Zentrums für experimentelle und klinische Infektionsforschung (Twincore) mit insgesamt 75 Mitgliedern am ZIB beteiligt. Ziel des ZIB ist es, das an den Instituten vorhandene Forschungs- und Lehrpotential auf dem Gebiet der Infektionsbiologie über die Grenzen der beteiligten Institute und einzelnen Fachdisziplinen hinaus zur Geltung zu bringen, auszuschöpfen und die sich daraus ergebenden Synergismen systematisch auszubauen sowie die Forschung im Überlappungsbereich zwischen infektionsbiologischer Forschung und klinischer Forschung zu stärken. Damit verbunden ist die besondere Förderung und gezielte Ausbildung junger Wissenschaftler. Insbesondere zielt das ZIB durch Organisation und Durchführung des 2003 eingerichteten eigenständigen internationalen Promotionsstudiengangs „Infektionsbiologie“ auf die strukturierte Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses ab. Durch die Einrichtung dieses PhD-Studiengangs wurde die Grundlage geschaffen, die an der MHH angesiedelten Graduierten- und Promotionsprogramme unter dem Dach der Hannover Biomedical Research School (HBRS) zu vereinigen. Gleichzeitig besteht eine enge Kollaboration mit der Helmholtz International Research School of Infection Biology (HIRSIB) in Braunschweig, die sich mit Veranstaltungen und Lehrinhalten am Studiengang beteiligt.

Mittlerweile wurde im Oktober 2010 der 8. Jahrgang infektionsbiologischer Doktoranden gestartet. Die Studierenden werden/wurden in den vergangenen Jahren durch Georg-Christoph-Lichtenbergstipendien des Niedersächsischen MWK, durch Stipendien des EU-Eliteprogramms „MIDITrain“ des wissenschaftlichen Ausbildungsprogramms „Marie Curie Actions“, der Wilhelm-Hirte-Stiftung, der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder sowie der Impuls- und Vernetzungsfonds der HGF gefördert. Die erfolgreiche Arbeit des Zentrums und die thematische Weiterentwicklung, die durch die technische Entwicklung der letzten Jahre und die Verfügbarkeit der entsprechenden Methoden in den einzelnen Instituten möglich wurde, führte zu der erneuten Auszeichnung des ZIB durch das Niedersächsische Ministerium für Wissenschaft und Kultur durch die wiederholte Bereitstellung von 15 Georg-Christoph-Lichtenbergstipendien für den in 2010 gestarteten PhD-Studiengang „Dynamik der Erreger-Wirt-Interaktionen - DEWIN“.

Darüber hinaus sind durch die Einrichtung dreier infektionsbiologisch ausgerichteter Sonderforschungsbereiche seitens der DFG (SFB 621: „Pathobiologie der intestinalen Mukosa“; SFB 587: „Immunreaktion der Lunge bei Infektion und Allergie“, SFB 900: „Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle“) weitere strukturbildende

Maßnahmen im Bereich der Infektionsbiologie erfolgt. Im Oktober 2006 startete die von der DFG geförderte International Research Training Group 1273 "Strategies of human pathogens to establish acute and chronic infections", die maßgeblich von Mitgliedern des Zentrums in Kooperation mit schwedischen Arbeitsgruppen eingerichtet wurde. Weiterhin ist es der Hannover Biomedical Research School (HBRS) mit Unterstützung des ZIB gelungen, durch die Exzellenzinitiative von Bund und Ländern ausgezeichnet zu werden. Zudem stellte das ZIB den Kristallisationskern für die erfolgreiche Bewerbung der Region H/BS für die Beteiligung am neu eingerichteten Deutschen Zentrum für Infektionsforschung DZI dar.

Hannover Biomedical Research School (HBRS)

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Ernst Schmidt

■ **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Förster

Tel.: 0511 / 532-9844 • E-Mail: kruse.susanne@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/hbrs.html

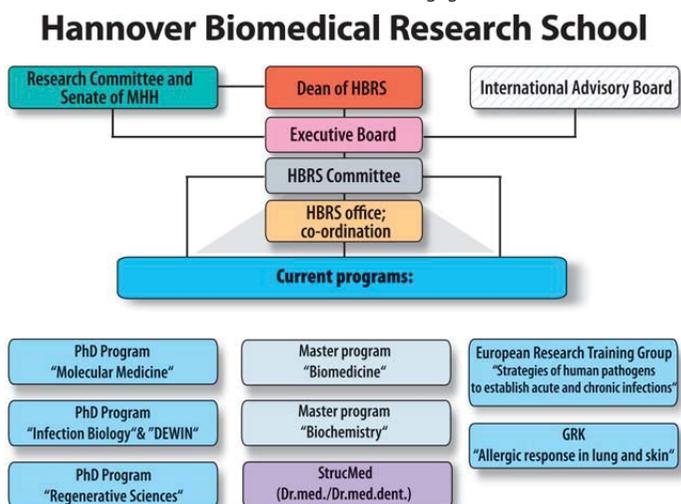
Die Hannover Biomedical Research School (HBRS) wurde im Oktober 2003 gegründet und ist der organisatorische Zusammenschluss der an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) bestehenden Postgraduierten-Programme, Graduiertenkollegs und PhD-Programme, mit dem Ziel, besonders qualifizierten wissenschaftlichen Nachwuchs aus der ganzen Welt an der MHH zu fördern und zu international anerkannten Abschlüssen zu führen. Die in der HBRS zusammengefassten Programme (Studiengänge) sind einerseits eigenständig, andererseits sollen durch Synergien im Unterrichtsangebot die interdisziplinäre Wissensvermittlung und die Lehrbelastungen der an der Research School tätigen Dozentinnen und Dozenten optimiert werden. Seit 2004 gibt es ein gemeinsames Curriculum der HBRS. Mit diesem Konzept verfolgt die MHH das für diese Einrichtung charakteristische interdisziplinäre Programm von Forschung und Lehre.

Die HBRS fördert aktiv ein Exzellenzprogramm zur besonderen wissenschaftlichen Qualifikation herausragender Studierender der Medizin an der MHH bereits während ihres Studiums im Rahmen eines qualifizierten Doktorandenprogramms (StrucMed). Seit Oktober 2006 ist das Master Programm „Biomedizin“ der HBRS assoziiert, seit Oktober 2008 das Master Programm „Biochemie“.

Organe der HBRS sind der Vorstand, die Geschäftsführung, die HBRS Kommission, die einzelnen Programmkommissionen sowie die Mitgliederversammlung.

Seit November 2006 wird die HBRS im Rahmen der Exzellenzinitiative des Bundes mit 1 Million Euro/Jahr gefördert. Diese Mittel dienen hauptsächlich zur Unterstützung der PhD und StrucMed Studierenden mit Stipendien; sowie zur Einstellung von Koordinatoren, wissenschaftlichen Hilfskräften und Sprachlehrern, und zur Finanzierung von Lehrveranstaltungen (Gastredner, Soft skills, Summer Schools, Master Classes), Reisen, Marketing, Lehrmaterial, extracurricularen Aktivitäten und Kinderbetreuung.

Im Jahr 2010 feierte die HBRS das 10-jährige Jubiläum der strukturierten Doktorandenausbildung an der MHH. Das erste PhD Programm „Molecular Medicine“ wurde bereits im Jahr 2000 gegründet. Ein HBRS Jubiläumsbericht wurde erstellt.



Internationales PhD-Programm Molekulare Medizin

- **Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Ernst Schmidt
- **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Achim Gossler
- **Koordination:** Dr. Susanne Kruse

Tel.: 0511 / 532-6011 • E-Mail: kruse.susanne@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/mdphd.html

Das internationale PhD Programm „Molekulare Medizin“ (vormals MD/PhD Programm) an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) ist im Oktober 2000 mit Beginn des Wintersemesters 2000/2001 gestartet. Im Jahr 2010 feierte das Programm sein 10-jähriges Bestehen!

Dieses PhD Programm bietet eine interdisziplinäre projektorientierte Ausbildung für Mediziner und Naturwissenschaftler, die die Qualifizierung eines PhD (alternativ Dr. rer. nat. für Naturwissenschaftler) erlangen können. Während der 3-jährigen Promotionszeit lernen die Studierenden das selbstständige wissenschaftliche Arbeiten, um später z.B. eine wissenschaftliche Karriere einzuschlagen. Das englischsprachige Programm richtet sich sowohl an Deutsche als auch an ausländische Studierende. Neben der Durchführung eines individuellen Forschungsprojektes, besuchen die Studierenden obligatorische Seminare und Tutorials, welche sich im ersten Jahr mit dem Grundlagenwissen und Methoden in der Biologie und Medizin, im zweiten Jahr mit mehr angewandten Aspekten (durch Vorstellung und Diskussion aktueller Forschungsprojekte an der MHH) befassen. Zusätzlich gibt es ein grosses Angebot an projekt-orientierten und interdisziplinären Seminaren und Kursen, einschließlich Gastseminaren, wissenschaftlichen Kolloquien, Methodenkurse, und sog. „soft skill“ Seminaren wie „Ethik“, „Tierversuche“, „Wissenschaftliches Schreiben“, „Präsentationstechniken“, „Projektmanagement“, „Konfliktmanagement“, „Karriereperspektiven“ etc.

Der Hauptschwerpunkt liegt aber auf dem wissenschaftlichen Forschungsprojekt im Bereich der „Molekularen Medizin“, welches in einer der Abteilungen der MHH oder an Partnerinstituten durchgeführt wird - speziell in den Forschungsschwerpunkten: Immunologie; Infektion; Onkologie und Differenzierung; Genetik und Zellbiologie (siehe die Studierendenliste unten). Viele Kooperationen mit herausragenden Wissenschaftlern garantieren die wissenschaftliche Exzellenz des Programms. Kurzaufenthalte im Ausland innerhalb dieser Kooperationen sind gewünscht, wie auch die Einladung von Gastwissenschaftlern/-dozenten.

Für Mediziner wird eine Vertiefung der naturwissenschaftlichen, insbesondere der molekularbiologischen Ausbildung, für Naturwissenschaftler der medizinischen Grundlagen angestrebt. Das Angebot der englischsprachigen Pflichtveranstaltungen und Wahlveranstaltungen aus dem molekularen medizinischen Bereich ermöglicht ein hoch anspruchsvolles Curriculum auch für ausländische Bewerber und fördert umgekehrt die Auslandserfahrungen der Graduierten. Das Programm führt nach einer Regelstudienzeit von drei Jahren zur Erstellung der PhD Arbeit mit anschließender Abschlussprüfung.

Ziel dieses Promotionsprogramms ist es, eine engere interdisziplinäre Vernetzung von Medizin und Naturwissenschaft zu erreichen und hervorragenden Nachwuchs, auch mit internationaler Erfahrung, für die klinische Forschung heranzuziehen.

Seit Dezember 2003 ist das PhD Programm als erstes PhD Programm Deutschlands nach europäischen Standards (vgl. Bologna Prozess) durch die Agentur ZEvA akkreditiert.

Seit Oktober 2003 ist das PhD Programm „Molekulare Medizin“ eines der Kernprogramme in der Hannover Biomedical Research School (HBRS)

Struktur des Promotionsstudienganges

Lehrangebot

Das dreijährige Studienprogramm ist in 6 Halbjahre eingeteilt. Die zentralen Lehrveranstaltungen werden in Form von Pflichtseminaren (3 Stunden pro Woche in insgesamt 15 von 24 Wochen) und weiteren projektbezogenen Kursen (z.B. Methodenpraktika) sowie interdisziplinären Veranstaltungen (z.B. Soft Skills, Summer Schools, Master Classes) angeboten.

Betreuergruppen

Jeder Doktorand wird von einer Betreuergruppe geleitet, die aus dem eigentlichen Betreuer der Arbeit sowie zwei Ko-betreuern besteht. Die Kobetreuer ist thematisch weit genug vom jeweiligen Fach entfernt, um zusätzliche Anregungen zu liefern, aber dennoch nah genug, um fachliche Unterstützung zu geben.

Kongresse

Während der Dauer des Programms nehmen die Studenten an 1 - 2 Kongressen (nationale oder internationale) mit Themen zu ihrem Arbeitsgebiet teil.

Zwischenprüfung

Eine Zwischenprüfung erfolgt nach dem 3. Semester.

Aktueller Stand 2010

Das PhD Programm „Molekulare Medizin“ wurde bis Dezember 2006 vom DAAD/DFG im Rahmen des „International Postgraduate Program“ (IPP) gefördert, und wird nun durch Mittel der Exzellenzinitiative (HBRS) seit Oktober 2006 finanziell unterstützt. Dies ermöglichte u.a. die Einstellung einer wissenschaftlichen Koordinatorin (Dr. Susanne Kruse), die finanzielle Unterstützung der Studierenden durch Stipendien, die Einstellung von Deutsch- und Englischlehrerinnen (Petra Marotz, Gesine Mann, Lydia Lange), die Beschäftigung von wissenschaftlichen Hilfskräften, sowie die finanziellen Mittel für Marketing, Reisen, Einladung von Gastwissenschaftlern etc.

Derzeit befinden sich 75 Studierende im Programm 42 Frauen und 33 Männer; 48 Studierende aus dem Ausland und 27 Deutsche; 16 Mediziner (inklusive Veterinäre) und 59 Studierende der Naturwissenschaften. Die Studierenden werden von den jeweiligen Abteilungen finanziert (siehe dort) oder durch Stipendien (HBRS, DAAD, Industrie etc.).

Im Jahr 2010 konnte das PhD Programm „Molekulare Medizin“ Mittel in Höhe von 25.000,- Euro für Stipendien vom DAAD im sogenannten „Matching Fund“ Programm einwerben.

Im Oktober 2010 wurden die Einführungswochen zum achten Mal für alle neuen Studierenden der HBRS organisiert (PhD Programm „Molekulare Medizin“, PhD Programm „Infektionsbiologie“ und das PhD Programm „Regenerative Wissenschaften“), unterstützt durch den DAAD (STIBET, 1550,- Euro) und DFG (Exzellenzinitiative).

Im Jahr 2010 erhielt das PhD Programm „Molekulare Medizin“ ca. 420 Bewerbungen von Studierenden aus aller Welt (Erstpräferenz, 44 verschiedene Länder).

Kooperationen bestehen zu: der TiHo Hannover, dem Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin, dem Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig, dem Friedrich Löffler Institut für Tierzucht Mariensee, dem Max-Planck Institut für Infektionsbiologie Berlin, der Technischen Universität Braunschweig sowie der Leibniz Universität Hannover.

Das PhD Programm „Molekulare Medizin“ nimmt außerdem eine führende Rolle im Netzwerk der biomedizinischen PhD Programme in Deutschland ein.

Am 11. Juni und 19. November 2010 schlossen insgesamt 16 Studierende erfolgreich ihr Studium ab (öffentliche Verteidigung, international besetzte Gutachtergremien).

Abschlussprüfung (PhD), 11.06.10 *

Arpita Baisanthy (f, L.Sc., India): Functional consequences of Tin2 heterozygosity on organismal aging, stem cell function and carcinogenesis in mice (Gastroenterology/Hepatology/ Endocrinology; Prof. Dr. Rudolph; currently in Ulm)

Manoj B. Menon (m, L.Sc., India): Functional characterization of the p38 MAPK-MK2/3 complex (Physiological Chemistry, Prof. Dr. Gaestel)

Nidhi Narain (f, L.Sc., India): Role of micro RNAs in acute liver failure (Gastroenterology/ TwinCore, Prof. Dr. Ott)

Amrita Rai (f, L.Sc., India): Functional characterization of dynamin-like proteins from Dictyostelium discoideum (Biophysical Chemistry, Prof. Dr. Manstein)

Wilhelm Walter (m, L.Sc., Germany): Two switches turn cytoplasmic dynein into a universal motor (Physiology, Dr. Steffen)

Abschlussprüfungen (PhD), 19.11.10*

Hengameh Abdollahpour (f, MD, Iran): Molecular analysis of patients with congenital neutropenia and identification of a novel genetic defect causing lymphopenia and neutropenia (Pediatric Hematology and Oncology, Prof. Dr. Klein)

Vijay Kumar Chennupati (m, L.Sc., India): A comprehensive study on intestinal intraepithelial lymphocyte life style (Immunology, Dr. Prinz)

Kshama Gupta (f, L.Sc., India): Abberant STAT5 and HAX1/HCLS1 signaling leads to downregulation of LEF-1 expression and functions and defective myeloid differentiation (Molecular Hematopoiesis, Prof. Dr. K. Welte/ Dr. Julia Skokowa)

Niels Heinz (m, L.Sc., Germany): Development of retroviral transposon-based tet-regulated all-in-one vectors with reduced background expression and improved dynamic range (Experimental Hematology, Prof. Dr. Baum)

Sadaf Kasraie (f, L.Sc., Iran): Dysregulation of innate and adaptive immunity in patients with atopic dermatitis: impact of IL-31/IL-31R and staphylococcal toxin (Dermatology, Prof. Dr. Werfel)

Wolfgang Koestner (m, MD, Germany): Evaluation of TCR gene therapy in a murine allogeneic AML transplantation model (Pediatric Hematology and Oncology, Prof. Dr. Sauer)

Jan Larmann (m, MD, Germany): Targeting macrophage recruitment and egression for peri-operative stabilization of atherosclerotic lesions (Anaesthesiology, Prof. Dr. Theilmeier)

Harald Schütt (m, MD, Germany): Inflammation in vascular biology and diseases (Cardiology, Prof. Dr. Schieffer)

Ratnesh Kumar Srivastav (m, L.Sc., India): Development of the trans-SUMOylation system for studying protein-protein interaction and analysing the function of Ubc9 SUMOylation (Physiological Chemistry, Prof. Dr. Gaestel/ Dr. Niedenthal)

Kristina Wiege (f, L.Sc., Germany): Selective and redundant roles of heterotrimeric G proteins Gai2 and Gai3 in the migration and activation of innate immune effector cells (Clinic for Immunology and Rheumatology, Prof. Dr. Gessner)

Xiangyue Zhang (f, MD, China): The role of neonatal lymph node-derived stromal cells in T cell immunity (Immunology, Prof. Dr. Förster)

Forschungsprojekte Jahrgang 2006

NMR- and MS-based metabolomic approaches to assess biomarkers of liver toxicity

■ Projektleitung: Anderson, Nora (w, Dr. med., Deutschland); Betreuer: Borlak, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat.), ITEM

Autoallergic T cell responses in atopic dermatitis

■ Projektleitung: Balaji, Hari (m, L, Indien); Betreuer: Werfel, Thomas (Prof. Dr.med.), Dermatologie

The RT12 protein, a putative ligand for the rat's natural killer cell receptor NKR-P1B

■ Projektleitung: Poehnert, Daniel (m, Dr.med., Deutschland); Betreuer: Klemptner, Jürgen (Prof. Dr.med.), Viszeralchirurgie

Forschungsprojekte Jahrgang 2007*

Role of heterologous immunity for natural resistance to HCV infection

■ Projektleitung: Bakshi, Rakesh (m, L, Indien); Betreuer: Wedemeyer, Hans Heinrich (Prof. Dr.med.), Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Characterization of the PEST domain of Fms interacting protein/FMIP and DNA damage signaling

■ Projektleitung: Chettiar, Sheetal Ramachandran (w, L, Indien); Betreuer: Tamura-Niemann, Teruko (Prof. Dr.rer.nat.), Physiologische Chemie

Identification of tumour-specific promoters of E. coli NISSLE

■ Projektleitung: Kochrube, Katja (w, L, Deutschland); Betreuer: Weiss, Siegfried (Dr.rer.nat.), HZI Braunschweig

The role of the cellular adaptor protein p14 in hematopoiesis and leukemia

■ Projektleitung: Kotlarz, Daniel (m, Dr.med., Deutschland); Betreuer: Klein, Christoph (Prof. Dr.med.), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Antigenic targeting of dendritic cell subsets for tolerance induction to inhaled antigens

■ Projektleitung: Krishnaswamy, Jayendra Kumar (m, L, Indien); Betreuer: Behrens, Georg (Prof. Dr.med.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

Polysensitization and lung-skin interplay in a mouse model

■ Projektleitung: Mahapatra, Subhashree (w, L, Indien); Betreuer: Dittrich, Anna-Maria (Dr.med.), Pädiatrische Pneumologie

The use of morpholino based knockdown gene technology as well as genetic studies to determine the function of HAX1 in zebrafish

■ Projektleitung: Minhas, Ankita (w, L, Indien); Betreuer: Klein, Christoph (Prof. Dr.med.), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Identification of cardiogenic factors in a Rhesus monkey embryonic stem cell model

■ Projektleitung: Müller, Susann (w, L, Deutschland); Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr.rer.nat.), HTTG Chirurgie

Lentivirus programmed dendritic cells for immunotherapy of melanoma

■ Projektleitung: Pincha, Mudita (w, L, Indien); Betreuer: Striepecke, Renata (Prof. Dr.rer.nat.), Hämatologie und Onkologie

Molecular characterization of mouse models of leukaemia, Mechanisms of induction of immunologic tolerance by leukemic cells, Gene therapy for hematologic disorders

■ Projektleitung: Schwarzer, Adrian (m, Dr.med., Deutschland); Betreuer: Baum, Christopher (Prof. Dr.med.), Experimentelle Hämatologie und Onkologie

HIV interaction with platelets: the role of CLEC- 2 and DC-SIGN receptors

■ Projektleitung: Tsegaye, Theodros Solomon (m, M, Äthiopien); Betreuer: Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr.rer.nat.), Virologie

The structural, cellular and molecular basis of intestinal tolerance

■ Projektleitung: Usriansyah (m, L, Indonesien); Betreuer: Pabst, Oliver (Prof. Dr.rer.nat.), Immunologie

Synergistic effects of histone methylation defects and oncogene activation and their contribution to the induction of chromosomal instability in leukemogenesis

■ Projektleitung: Wolf, Susanne (w, L, Deutschland); Betreuer: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.med.), Molekularpathologie

Forschungsprojekte Jahrgang 2008*

Characterization and manipulation of type II alveolar epithelial cell function in T cell mediated pulmonary inflammation

■ Projektleitung: Autengruber, Andrea (w, L, Österreich); Betreuer: Bruder, Dunja (Dr.rer.nat.), HZI Braunschweig

Development of an animal model to test the in-vivo function of the Kaposi Sarcoma Herpes Virus K15 protein

■ Projektleitung: Bala, Kiran (w, L, Indien); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.med.), Virologie

The role of endothelial cellular senescence in endothelial dysfunction and cardiovascular disease

■ Projektleitung: Bhayadia, Rajkumar (m, L, Indien); Betreuer: Melk, Annette (Prof. Dr.med.), Pädiatrische Nephrologie

Role of Urokinase receptor in mobilization and differentiation of mesenchymal stem cells: impact on blood vessel repair after vascular injury and organ transplantation

■ Projektleitung: Vallabhaneni, Krishna Chaitanya (m, L, Indien); Betreuer: Doumler, Inna (Prof. Dr.med.), Nephrologie

Cell fate modification by reversible expression of signalling proteins

■ Projektleitung: Godinho, Tamaryin (w, L, Portugal); Betreuer: Baum, Christopher (Prof. Dr.med.), Experimentelle Hämatologie und Onkologie

Correction of MPL deficiency by gene transfer

■ Projektleitung: Heckl, Dirk (m, L, Deutschland); Betreuer: Baum, Christopher (Prof. Dr.med.), Experimentelle Hämatologie und Onkologie

Decreasing the immunogenicity of cell based therapeutics by regulating the expression of HLA class II and adhesion molecules

■ Projektleitung: Jaimes, Yarua (w, L, Venezuela); Betreuer: Blasczyk, Rainer (Prof. Dr.med.), Transfusionsmedizin

Biochemical Characterization of the recruitment of host factors such as microtubule motors and importins to the capsid of Herpes-Simplex-Virus

■ Projektleitung: Kieneke, Daniela (w, L, Deutschland); Betreuer: Sodeik, Beate (Prof. Dr.rer.nat.), Virologie

Tetherin and Vpu: Molecular studies and clinical relevance of a new potential therapeutic target in HIV-infection

■ Projektleitung: Kühl, Annika (w, L, Deutschland); Betreuer: Behrens, Georg (Prof. Dr.med.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie; und Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr.rer.nat.), Virologie

Virulence factors of pneumotropic adenovirus types

■ Projektleitung: Lam, Elena (w, L, Deutschland); Betreuer: Heim, Albert (Prof. Dr.med.), Virologie

Investigation into the role of ILT6 in immunomodulation and in autoimmune diseases and cancer

■ Projektleitung: Low, Hui Zhi (w, L, Singapur); Betreuer: Witte, Torsten (Prof. Dr.med.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

Molecular mechanism of GATA1s-mediated malignant transformation of fetal hematopoietic stem and progenitor cells

■ Projektleitung: Maroz, Aliaksandra (w, L, Weissrussland); Betreuer: Klusmann, Jan-Henning (Dr.med.), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Consequences of cytokinesis inhibition by bacterial toxins

■ Projektleitung: May, Martin (m, L, Deutschland); Betreuer: Genth, Harald (Prof. Dr.rer.nat.), Toxikologie

Regulation of retroviral RNA export: an interplay of quality control and processing signals

■ Projektleitung: Melhorn, Vanessa (w, L, Deutschland); Betreuer: Bohne, Jens (Dr.rer.nat.), Virologie

The spatio-temporal distribution of regulatory T cells during chronic organ rejection

■ Projektleitung: Mishra, Pooja (w, L, Indien); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.med.vet.), Immunologie

Investigation of the functional role of IL10R2 in the hematopoietic system and the deficient state being a potential cause of immune disorder in Inflammatory Bowel Disease

■ Projektleitung: Murugan, Dhaarini (w, L, Indien); Betreuer: Klein, Christoph (Prof. Dr.med.), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Generation of induced pluripotent stem cells with hematopoietic origin

■ Projektleitung: Pfaff, Nils (m, L, Deutschland); Betreuer: Moritz, Thomas (Prof. Dr.med.), REBIRTH

Investigation of the ETS-transcription factor GABP

■ Projektleitung: Ripperger, Tim (m, Dr.med., Deutschland); Betreuer: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.med.), Molekularpathologie

Cellular factors governing hepatitis C virus replication complex formation and trafficking

■ Projektleitung: Rust, Volker (m, L, Deutschland); Betreuer: Wölk, Benno (Dr.med.), Virologie

Understanding the molecular mechanisms for intestinal transport dysfunction in cystic fibrosis - role of PDZ adapter proteins and changes in signalling

■ Projektleitung: Sultan, Ayesha (w, L, Indien); Betreuer: Seidler, Ursula (Prof. Dr.med.), Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Forschungsprojekte Jahrgang 2009*

Innate Immunity in HIV-1 infection: Role of NK cell phenotype and function on HIV-1 diversity and disease progression

■ Projektleitung: Ahmad, Fareed (m, L, Indien); Betreuer: Meyer-Olsen, Dirk (Dr.med.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

Studies on the link between Alpha-1-Antitrypsin deficiency, respiratory viral infection and development of chronic obstructive pulmonary diseases

■ Projektleitung: Al-Omari, Mariam (w, L, Jordanien); Betreuer: Janciauskiene, Sabina (Prof.Dr.), Pneumologie

Epigenetic profiling of hepatocellular carcinoma

■ Projektleitung: Anwar, Sumadi Lukman (m, M, Indonesien); Betreuer: Lehman, Ulrich (Prof. Dr.rer.nat.), Pathologie

Analysis and treatment of the Notch signaling pathway in hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma

■ Projektleitung: El Khatib, Mona (w, L, Libanon); Betreuer: Plentz, Ruben (Dr.med.), Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Chromosome 21-encoded microRNAs in hematopoiesis and leukemogenesis of Down Syndrome-associated acute myeloid leukemia

■ Projektleitung: Emmrich, Stephan (m, L, Deutschland); Betreuer: Klusmann, Jan-Henning (Dr.med.), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Controlling the controllers. Towards the modification of regulatory T cell populations in experimental inflammatory pathologies

■ Projektleitung: Föhse, Lisa (w, L, Deutschland); Betreuer: Prinz, Immo (Dr.rer.nat.), Immunologie

Immune mechanisms suppressing Asthma post infection by Salmonella typhimurium

■ Projektleitung: Ganesh, Venkateswaran (m, L, Indien); Betreuer: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.med.), TwinCore

The role of Tbx18 in murine heart development

■ Projektleitung: Greulich, Franziska (w, L, Deutschland); Betreuer: Kispert, Andreas (Prof. Dr.rer.nat.), Molekularbiologie

MicroRNAs as therapeutic targets in cardiac disease

■ Projektleitung: Gupta, Shashi Kumar (m, L, Indien); Betreuer: Thum, Thomas (Prof. Dr.med.), IFB

Maternofetal transfer of an immunological memory - studies in a murine asthma model

■ Projektleitung: Happle, Christine (w, Dr.med., Deutschland); Betreuer: Hansen, Gesine (Prof. Dr.med.), Pädiatrische Pneumologie

Neuroprotection by neuregulin-1 in the setting of systemic inflammation

■ Projektleitung: Hoffmann, Insa (w, Dr.med., Deutschland); Betreuer: Dammann, Olaf (Prof. Dr.med.), Perinatale Infektionsepidemiologie

The role of T cell receptor diversity in HIV-1 infection

■ Projektleitung: Lu, I-Na (w, L, Taiwan); Betreuer: Meyer-Olsen, Dirk (Dr.med.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

Identification of specific substrates of SUMOylated components of the MAP-kinase cascades and their function in signal transduction

■ Projektleitung: Naqvi, Erum Sughra (w, L, Indien); Betreuer: Niedenthal, Rainer (Dr.rer.nat.), Physiologische Chemie

TLR pathway genes and susceptibility for allergy and atopic diseases

■ Projektleitung: Pandey, Ramesh (m, Vet., Indien); Betreuer: Kabesch, Michael (Prof. Dr.med.), Pädiatrische Pneumologie

Humanized models to assess the genotoxicity of viral vectors in the context of hematopoietic gene therapy and in vivo selection

■ Projektleitung: Phaltane, Ruhi (w, L, Indien); Betreuer: Moritz, Thomas (Prof. Dr.med.) und Modlich, Ute (Dr.rer.nat.), REBIRTH

Pharmacologic strategies to overcome ATRA resistance in patients with acute myeloid leukemia

■ Projektleitung: Sharma, Amit (m, L, Indien); Betreuer: Heuser, Michael (Dr.med.), Hämatologie und Onkologie

Mechanisms of Ca²⁺ influx in macrophages in vitro and in vivo

■ Projektleitung: Sogkas, Georgios (m, M, Griechenland); Betreuer: Gessner, Engelbert (Prof. Dr.rer.nat.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

The role of genetic variants in the chromosome 17q21 locus in childhood asthma

■ Projektleitung: Toncheva, Antoaneta (w, L, Bulgarien); Betreuer: Kabesch, Michael (Prof. Dr.med.), Pädiatrische Pneumologie

The role of MII5 in leukemia stem cell self renewal and differentiation

■ Projektleitung: Yun, Haiyang (m, M, China); Betreuer: Heuser, Michael (Dr.med.), Hämatologie und Onkologie

Forschungsprojekte Jahrgang 2010*

The role of microRNAs in the crosstalk between cardiac fibroblasts and cardiomyocytes during development of cardiac hypertrophy

■ Projektleitung: Bang, Claudia (w, L, Deutschland); Betreuer: Thum, Thoamas (Prof. Dr.med.), IFB-Tx

Functional role of MN1 in myeloid neoplasia

■ Projektleitung: Banihosseini, Setareh (w, M, Iran); Betreuer: Heuser, Michael (Dr.med.), Hämatologie und Onkologie

Identification and Characterization of Sialic acid specific O-acetyltransferases

■ Projektleitung: Baumann, Anna-Maria (w, L, Deutschland); Betreuer: Gerady-Schahn, Rita (Prof. Dr.med.) und Mühlenhoff, Martina (Dr.rer.nat.), Zelluläre Chemie

Stem cells

■ Projektleitung: Beh-Pajooch, Abbas (m, L, Iran); Betreuer: Cantz, Tobias (Dr.rer.nat.), Stammzellbiologie

Direct and indirect antigen presentation during invasion and latency of HSV-1

■ Projektleitung: Budida, Ramachandramouli (m, L, Indien); Betreuer: Behrens, Georg (Prof. Dr.med.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

Stroma cells in the modulation of immunity and tolerance in the intestinal immune system

■ Projektleitung: Chopra, Himpriya (w, L, Indien); Betreuer: Pabst, Oliver (Prof. Dr.rer.nat.), Immunologie

Role of Fibulin-6 in healthy and diseased myocardium

■ Projektleitung: Chowdhury, Arpita (w, L, Indien); Betreuer: Theilmeier, Gregor (Prof. Dr.med.), Anaesthesie

Development of a novel alpharetroviral vector system for hematopoietic stem cell gene therapy in Wiskott Aldrich syndrome

■ Projektleitung: Coci, Emanuele Gaetano (m, M, Italien); Betreuer: Klein, Christoph (Prof. Dr.med.), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

The cell-specific binding of large clostridial glycosyltransferases

■ Projektleitung: Goy, Sebastian (m, L, Deutschland); Betreuer: Gerhard, Ralf (Dr.rer.nat.), Toxikologie

Overcoming early exhaustion by chimeric antigen receptor transfer

■ Projektleitung: Hoseini, Sayed Shahabuddin (m, M, Iran); Betreuer: Sauer, Martin (Prof. Dr.med.), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie;

MN1 as a therapeutic target in AML

■ Projektleitung: Jyotsana, Nidhi (w, L, Indien); Betreuer: Heuser, Michael (Dr.med.), Hämatologie und Onkologie

Analysis of vasoprotective and vasoregenerative actions of digitoxin in vivo

■ Projektleitung: Kapopara, Piyushkumar (m, L, Indien); Betreuer: Bavendiek, Udo (Dr.med.), Kardiologie

Pathomechanisms of myelopoiesis and leukemogenesis in patients with severe congenital neutropenia

■ Projektleitung: Klimenkova, Olga (w, M, Weissrussland); Betreuer: Welte, Karl (Prof. Dr.med.), Skokowa, Julia (PhD), Molekulare Hämatopoese

Investigation of the Ets-transcription factor GA-binding protein alpha and its role in leukemogenesis

■ Projektleitung: Manukjan, Georgi (m, L, Deutschland); Betreuer: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.med.), Steinemann, Doris (Dr.rer.nat.), Molekularpathologie

Energetic coupling in beta cardiac myosin

■ Projektleitung: Radke, Michael (m, L, Deutschland); Betreuer: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.rer.nat.), Biophysikalische Chemie

Transient delivery of reprogramming factors for generating factor-free iPS cells

■ Projektleitung: Schott, Juliane (w, L, Deutschland); Betreuer: Baum, Christopher (Prof. Dr.med.), Experimentelle

Hämatologie

Functional analysis of THOC5, a substrate for tyrosine kinases and a member of mRNA export complex, during myeloid differentiation

■ Projektleitung: Tran, Doan Duy Hai (m, L, Vietnam); Betreuer: Tamura-Niemannm, Teruko (Prof. Dr.), Physiologische Chemie

The role of IFN-beta over tumor angiogenesis and tumor metastasis

■ Projektleitung: Wu, Ching-Fang (w, M, Taiwan); Betreuer: Weiss, Siegfried (Dr.rer.nat.), HZI Braunschweig

Identification and characterization of epigenetic modifications in IL-17-producing T cells

■ Projektleitung: Yang, Bi-Huei (w, L, Taiwan); Betreuer: Hühn, Jochen (Prof. Dr.rer.nat.), HZI Braunschweig

* w=weiblich, m=männlich, M=Mediziner oder Dr.med. für deutsche Studenten, Vet= Tiermediziner, L=Lebenswissenschaften

Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie und Dynamik der Erreger-Wirt-Interaktionen

- **Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Förster
- **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Sebastian Suerbaum
- **Koordination:** Dr. Sabine Johann und Luise Kazda

Tel.: 0511 / 532-9749 • E-Mail: zib@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/zib.html

PhD-Studiengang "Infektionsbiologie - Infection Biology" und "Dynamik der Erreger-Wirt-Interaktionen - DEWIN"

Mit Beginn des Wintersemesters 2003 wurde am Zentrum für Infektionsbiologie (ZIB) der internationale Promotionsstudiengang Infektionsbiologie eingerichtet. Dieser wurde durch die Bereitstellung von 15 Georg-Christoph-Lichtenberg-Stipendien und der Finanzierung von Koordinationsstellen durch das Niedersächsische Ministerium für Wissenschaft und Kultur maßgeblich gefördert. Das dreijährige Promotionsprogramm leistet einen wesentlichen Beitrag zur Ausbildung von Studierenden und wissenschaftlichem Nachwuchs auf dem Gebiet der Infektionsbiologie und trägt somit zur weiteren Stärkung der Region Hannover-Braunschweig im Bereich der Infektionsforschung bei. Aufgrund seines strukturierten Charakters wird es zudem die Qualifikationsphase des wissenschaftlichen Nachwuchses deutlich verkürzen. Der Studiengang zielt darauf ab, die vielschichtigen Interaktionen von Wirt und Erreger im Wesentlichen mit Hilfe immunologischer, zellbiologischer und molekularbiologischer Methoden zu untersuchen. Die Breite der methodischen und inhaltlichen Aspekte spiegelt sich auch an den beteiligten Institutionen wieder, die an den universitären Einrichtungen Hannovers, des Zentrums für experimentelle und klinische Infektionsforschung (Twincore) und des Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig angesiedelt sind.

Zum Wintersemester 2004 wurde der Studiengang Infektionsbiologie in Kooperation mit dem HZI weiter ausgebaut. Die EU unterstützte zwölf Doktoranden am HZI durch das EU-Eliteförderungsprogramm „Miditrain“ aus den Mitteln des wissenschaftlichen Ausbildungsprogramms „Marie Curie Actions“. Seit dem Wintersemester 2005 wird der Studiengang durch 10 Stipendien der Wilhelm-Hirte Stiftung, Hannover, gefördert. Die 10 Stipendiaten werden zusammen mit weiteren 10 durch die MHH und HZI finanzierten Nachwuchswissenschaftlern am Zentrum für Infektionsbiologie zu qualifizierten Infektionsforschern ausgebildet. Im Oktober 2006 wurde der 4. Jahrgang „Infection Biology“ gestartet, der nach einer positiven Zwischenbegutachtung erneut mit 15 Georg-Christoph-Lichtenberg-Stipendien des Niedersächsischen MWK gefördert wird. Der 5. Jahrgang begann im Oktober 2007 und wird durch Stipendien der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder gefördert. Seit Beginn des Jahres 2007 werden durch die Helmholtz International Research School for Infection Biology (HIRSIB) weitere strukturelle Unterstützungen des Programms wie Verwaltung, Management sowie Bewerbung und Auswahl von Kandidaten zur Durchführung des PhD-Programms für sechs Jahre bereitgestellt. Der 6. und 7. Jahrgang werden ebenfalls durch Stipendien der Exzellenzinitiative sowie den Impuls- und Vernetzungsfonds der HGF unterstützt. Seit Oktober 2010 studieren 15 Doktoranden mit der Unterstützung von 15 Georg-Christoph-Lichtenberg-Stipendien des Niedersächsischen MWK im neu gegründeten Studiengang „DEWIN - Dynamik der Erreger-Wirt-Interaktionen“.

Struktur des Promotionsstudienganges

Lehrangebot

Das dreijährige Studienprogramm ist in 6 Halbjahre eingeteilt. Die zentralen Lehrveranstaltungen werden in Form von Pflichtseminaren (2 Stunden pro Woche) und frei von den Studierenden zu wählenden wissenschaftlichen Vorträgen der beteiligten Forschungseinrichtungen (im Rahmen der SFBs, Immunologischen Kolloquien etc., 1 Stunde pro Woche) angeboten.

Betreuergruppen

Jeder Doktorand wird von einer Betreuergruppe geleitet, die aus dem eigentlichen Betreuer der Arbeit sowie zwei Kobetreuern besteht. Die Kobetreuer sind thematisch weit genug vom jeweiligen Fach entfernt, um zusätzliche Anregungen zu liefern, aber dennoch nah genug, um fachliche Unterstützung zu geben.

Kongresse

Während der Dauer des Programms nehmen die Studenten an 1 - 2 Kongressen (nationale oder internationale) mit Themen zu ihrem Arbeitsgebiet teil.

Praktika

Jeder Student wird im Laufe der drei Studienjahre 2 - 3 Praktika absolvieren. Die Praktika dauern ca. 3 - 5 Tage und werden bis inklusive 5. Semester durchgeführt.

Zwischenprüfung

Eine Zwischenprüfung erfolgt nach dem 3. Semester.

Aktueller Stand 2010

Für den Jahrgang 2010 hatten sich 463 Kandidaten aus 48 Ländern beworben. Nach dem dreistufigen Auswahlprozess konnten im Oktober 2010 17 Doktoranden ihr Studium aufnehmen. Die Studenten werden mit Hilfe der Stipendien der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder und der Georg-Christoph-Lichtenbergstipendien des niedersächsischen MWK finanziert.

Die zweiwöchigen Orientierungswochen wurden in Zusammenarbeit mit den anderen PhD-Programmen der HBRS und mittels Unterstützung der Exzellenzinitiative des Bundes- und der Länder durchgeführt. So konnten Deutschkurse für ausländische Studierende, aber auch Englischkurse angeboten werden. Des Weiteren wurden Reisekosten, Einladungen von Gastwissenschaftlern und die Bewerbung des Studienganges sowie das Online-Bewerbungsverfahren aus der Initiative finanziert.

Ein großer Teil der angebotenen Softskills wurden durch die Helmholtz International Research School for Infection Biology - HIRSIB, die für 6 Jahre den Studiengang mit insgesamt 180.000 € unterstützt, durchgeführt. Im Laufe des Jahres konnten die Doktoranden an Kursen wie "Transferable Skills I, II und III" in Bad Münde am Stein, Lohmar und Osterholz-Scharmbeck, "Communication" am HZI in Braunschweig, am Weekend-Retreat in Berlin und der Summer School in Rügen teilnehmen. Das PhD-Symposium, das die Studierenden weitgehend selbst gestalten mussten, wurde im Dezember am HZI durchgeführt. Hierbei wurden die besten Poster und Präsentationen von den Studierenden selbst prämiert.

Zur Aus- und Weiterbildung technischer Fähigkeiten wurden 17 Laborkurse von Mitgliedern des Zentrums für Infektionsbiologie für die Doktoranden angeboten. Zurzeit sind 74 Studierende im Promotionsprogramm eingeschrieben, von denen zwei Drittel Frauen sind. 66% der Promovenden stammen aus Deutschland und 34% aus dem Ausland.

Die Studierenden sind neben der MHH in Arbeitsgruppen der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, dem Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig und am Zentrum für experimentelle und klinische Infektionsforschung, Twincore, tätig. Die Zwischenprüfung des Jahrganges 2008 fand am 13. April 2010 mit einer Durchschnittsnote von 1,4 statt. Am 22. Januar 2010 verteidigten elf Doktoranden und am 18. Juni 2010 zwölf Doktoranden

erfolgreich ihre Dissertation. Der Becton-Dickinson Biosciences PhD Preis wurde an Dr. Swantje Hammerschmidt verliehen. Erstmals wurde der HIRSIB-Preis an Dr. Jan Hänisch (Januar) und Dr. Christiane Brohm (Juni) vergeben.

Abschlußprüfung 22. Januar 2010*

Bakocevic, Nadja (w, L, Serbien): Tolerance and immunity in the lung and the bronchial lymph node: A two-photon microscopy study Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Bhatnagar, Nupur (w, L, Indien): Impact of Natural killer (NK) cells on Polymorphonuclear cells (PMNs), Jacobs, Roland (Prof. Dr.), Klinische Immunologie, MHH

Dietrich, Nicole (w, L, Deutschland): Toll-like receptor signalling: from in and out - the induction of pro-inflammatory and type I interferon responses in immune cells, Weiß, Siegfried (Dr. rer. nat.): Molekulare Immunologie, HZI Braunschweig

Hänisch, Jan (m, L, Deutschland): Signal-dependent activation of actin remodelling during Salmonella invasion, Stradal, Theresia (Prof. Dr.), Signaltransduktion und Motilität, HZI Braunschweig

Klauschies, Florian (m, L, Deutschland): Importance of the matrix protein of Canine distemper virus for viral egress, Herrler, Georg (Prof. Dr.), Virologie, Tierärztliche Hochschule

Nagarajan, Manju (w, L, Indien): Identification and characterisation of local S1P gradients in peripheral lymph nodes (pLNs) - a new

insight into lymphocyte egress, Gräler, Markus (Dr. rer. nat.), Immunologie, MHH

Qiu, Quan (m, L, China): The role of CD155 in T cell development and retention of thymic CD8 T cells, Bernhard, Günter (Dr. rer. nat.), Immunologie, MHH

Rehren, Fabienne (w, L, Deutschland): Coxsackievirus B3 induces inflammatory gene expression via the Interleukin-1 pathway, Heim, Albert (PD Dr. med), Virologie, MHH

Schipke, Julia (w, L, Deutschland): Functional characterization of C-terminal domains of the largest structural protein pUL36 of Herpes Simplex Virus, Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Shukla, Swati (w, L, Indien): Antibody producing cells from B-1 cells, Weiß, Siegfried (Dr. rer. nat.), Molekulare Immunologie, HZI Braunschweig

Thomas, Rachel (w, L, Kanada): The effect of genetic polymorphisms in activating NK cell receptors on the susceptibility to disease, Witte, Torsten (Prof. Dr.), Klinische Immunologie, MHH

Abschlußprüfung, 18. Juni 2010*

Brohm, Christiane (w, L, Deutschland): Molecular interactions in the course of hepatitis C virus morphogenesis, Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.), Experimentelle Virologie, Twincore

El Houry Mignan, Sirine (w, L, Libanon): Characterization of the ••• complex of the DNA polymerase III holoenzyme of *Pseudomonas aeruginosa*, Curth, Ute (PD Dr. rer. nat.), Biophysikalische Chemie, MHH

Hävemeier, Annika (w, L, Deutschland): Mechanisms of NF- κ B activation by the K15-P protein of the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Hammerschmidt, Swantje (w, L, Deutschland): The role of stromal mesenteric lymph node cells, dendritic cells and retinoic acid in the generation of intestinal immunity, Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Horatzek, Sonja (w, L, Deutschland): Key targets of virulence of *Pseudomonas aeruginosa* TBCF10839: focus on metabolic control, Wiehlmann, Lutz (Dr. rer. nat.), Molekulare Pathologie der Mukoviszidose, MHH

Kolli, Rajesh (m, L, Indien): Recruitment of the Hepatitis C Virus Nonstructural Proteins into the Viral Replication Complex is Mediated by NS4B via Specific Viral Protein Domains, Wölk, Benno (Dr. rer. nat.), Virologie, MHH

Leybo, Anna (w, L, Russland): Interaction of *Helicobacter* flagellins with human and murine cells: TLR5-independent signalling and role

of alternative innate immune receptors, Josenhans, Christine (Prof. Dr.), Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH

Moccia, Claudia (w, L, Venezuela): Mechanisms of *Helicobacter pylori* to generate genetic variability during chronic infection, Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.), Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH

Nörder, Miriam (w, L, Deutschland): Role of non-hematopoietic cells in immune responses, Guzmán, Carlos (Prof. Dr.), Vakzinologie und angewandte Mikrobiologie, HZI Braunschweig

Rand, Ulfert (m, L, Deutschland): Dynamics of type I interferon induction and action, Hauser, Hansjörg (Dr. rer. nat.), Genregulation und Differenzierung, HZI, Braunschweig

Rathinasamy, Anchana (w, L, Indien): Sphingosine-1-phosphate: A novel regulator of dendritic cell migration and positioning, Pabst, Oliver (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Srivastava, Barkha (w, L, Indien): Immuno-genetics of influenza infections in mice, Schughart, Klaus (Prof. Dr.), Infektionsgenetik, HZI

Forschungsprojekte Jahrgang 2006*

Identification and profiling of antigens from *Pseudomonas aeruginosa* in clinical isolates of CF patients by state-of-the-art immunoproteomics

■ Projektleitung: Magnowska, Zofia (w, L, Polen); Betreuer: Wehland, Jürgen (Prof. Dr.), HZI Braunschweig, Zellbiologie und Immunologie

Forschungsprojekte Jahrgang 2007*

The role of USP7 during KSHV latency

■ Projektleitung: Albrecht, Wiebke (w, L, Deutschland); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie

Establishment of a murine infection model for *Mycobacterium paratuberculosis*

■ Projektleitung: Bargen, Imke (w, L, Deutschland); Betreuer: Weiß, Siegfried (Dr. rer. nat.), HZI Braunschweig, Molekulare Immunologie

Characterization of the type IV secretion system and secreted effectors in host interaction by *Helicobacter hepaticus*

■ Projektleitung: Bartonickova, Lucie (w, M und L, Tschechische Republik); Betreuer: Josenhans, Christine (Prof. Dr.), Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

Genetic susceptibility in mammals to influenza infection

■ Projektleitung: Blazejewski, Paulina (w, L, Polen); Betreuer: Schughart, Klaus (Prof. Dr.), HZI Braunschweig, Infektionsgenetik

Molecular Interactions in the course of hepatitis C virus assembly

■ Projektleitung: Brohm, Christiane (w, L, Deutschland); Betreuer: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.), Twincore, Experimentelle Virologie

The Role of Polarisation and Horizontal Communication during Proinflammatory Stimulation of Epithelial Cells

■ Projektleitung: Dolowschik, Tamas (m, L, Ungarn); Betreuer: Hornef, Mathias (Prof. Dr.), Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

Role of phosphoinositide 3-kinase γ in the pulmonary host defense against *Streptococcus pneumoniae* infections

■ Projektleitung: Hahn, Ines (w, L, Deutschland); Betreuer: Maus, Ulrich (PD Dr. med.), Experimentelle Pneumologie

The role of the epigenetic modifications during KSHV latent persistence

■ Projektleitung: Kati, Semrah (w, L, Deutschland); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie

Identification and characterization of new host factors required for the cell entry of herpes simplex virus type 1 into neurons

■ Projektleitung: Koithan, Thalea (w, L, Deutschland); Betreuer: Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie

In vivo monitoring of MCMV-mutants provoking an altered immune response

■ Projektleitung: Marquardt, Anja (w, L, Deutschland); Betreuer: Messerle, Martin (Prof. Dr.), Virologie

Conditional CCR7-deficient and CCR7-proficient mice to study Tolerance and Immunity

■ Projektleitung: Moschovakis, Georgios-Leandros (m, Dr. med., Griechenland); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie

Structure-based design of specific inhibitors for Apicomplexa myosins

■ Projektleitung: Schneider, Julia (w, L, Deutschland); Betreuer: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.), Biophysikalische Chemie

Role of type I interferons in the innate and adaptive immune defense against Gram-negative bacteria

■ Projektleitung: Solodova, Evgeniya (w, L, Russland); Betreuer: Weiß, Siegfried (Dr. rer. nat.), HZI Braunschweig, Molekulare Immunologie

Immunogenetics of the host response to Influenza A infection

■ Projektleitung: Srivastava, Barkha (w, L, Indien); Betreuer: Schughart, Klaus (Prof. Dr.), HZI Braunschweig, Infektionsgenetik

Signal sequence of HIV-1 glycoprotein: A determinant of posttranslational processing, folding and function?

■ Projektleitung: Steffen, Imke (w, L, Deutschland); Betreuer: Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr.), Virologie

Assessing oral tolerance on the basis of T cell migratory routes

■ Projektleitung: Wahl, Benjamin (m, L, Deutschland); Betreuer: Pabst, Oliver (Prof. Dr.), Immunologie; Jahrgang

Role of the arginine deiminase system (ADS) in survival of *Streptococcus suis* in pigs

■ Projektleitung: Willenborg, Jörg (m, L, Deutschland); Betreuer: Valentin-Weigand, Peter (Prof. Dr.), Tierärztliche Hochschule, Mikrobiologie

Forschungsprojekte Jahrgang 2008*

Uncovering the routes of distribution and metabolism of extracellular sphingosine 1-phosphate in vivo and in vitro by imaging and analyzing fluorescently-labelled sphingolipids

■ Projektleitung: Bode, Constantin (m, L, Deutschland); Betreuer: Gräler, Markus (Dr. rer. nat), Immunologie

Role of lymph node stromal cells for tissue maintenance under homeostatic and inflammatory conditions

■ Projektleitung: Braun, Asolina (w, L, Deutschland); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie

Role of mononuclear phagocytes in lung protective immunity against *S. pneumoniae* infections

■ Projektleitung: Brumshagen, Christina (w, L, Deutschland); Betreuer: Maus, Ulrich (PD Dr. med.), Experimentelle Pneumologie

The secondary envelopment of HSV 1 in epithelial cells and neurons

■ Projektleitung: Buch, Anna (w, L, Deutschland); Betreuer: Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie

T cell response to hepatropic viruses in transgenic mice

■ Projektleitung: Cebula, Marcin (m, L, Polen); Betreuer: Wirth, Dagmar (Dr. rer. nat.), HZI Braunschweig, Genregulation und Differenzierung

Hepatitis C Virus - Human Immunodeficiency Virus Coinfection: Immune Mechanisms, Viral Interactions and Pathogenesis

■ Projektleitung: Eberhard, Johanna (w, L, Deutschland); Betreuer: Schmidt, Reinhold (Prof. Dr.) und Meyer-Olson, Dirk (Dr. med.), Klinische Immunologie und Rheumatologie

Impact of in vivo reduced regulatory T cells on priming of respiratory virus-specific T cell responses, immunopathology and pathogen clearance

■ Projektleitung: Frauendorf, Harro (m, L, Deutschland); Betreuer: Bruder, Dunja (Dr. rer. nat.), HZI Braunschweig, Immunregulation

Characterization of the immunomodulatory polymorphic RL11 glycoprotein of human cytomegalovirus

■ Projektleitung: Gabaev, Ildar (m, L, Russland); Betreuer: Messerle, Martin (Prof. Dr.), Virologie

Virus-Induced type I interferon responses by human antigen presenting cells

■ Projektleitung: Grabski, Elena (w, L, Deutschland) ; Betreuer: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), Twincore, Experimentelle Infektionsforschung

Identification of cellular kinases involved in the reactivation of Kaposi Sarcoma Herpesvirus

■ Projektleitung: Haas, Darya (w, L, Weißrussland); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie

Elucidation of the contribution of T cells to •••Th17-type immune reactions in steady state and in the course of infections

■ Projektleitung: Haas, Jan (m, L, Deutschland); Betreuer: Prinz, Immo (Dr. rer. nat.), Immunologie

In vivo visualisation of the immune response and its modulation during herpes virus infections

■ Projektleitung: Halle, Stephan (m, Dr. med., Deutschland); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie

Cellular and molecular analysis of antigen specific immune responses triggered by Interferon Regulatory Factor-1

■ Projektleitung: Ksienzyk, Antje (w, L, Deutschland) ; Betreuer: Hauser, Hansjörg (Dr. rer. nat.), HZI Braunschweig, Molekulare Biotechnologie

The role of the global transcriptional regulator SlyA for the virulence of enteric Escherichia coli

■ Projektleitung: Langhans, Henriette (w, L, Deutschland); Betreuer: Dersch, Petra (Prof. Dr.), HZI Braunschweig, Molekulare Infektionsbiologie

Exogenous modulation of virulence in pseudomonas aeruginosa

■ Projektleitung: Pelinkevich, Anna (w, L, Russland); Betreuer: Wiehlmann, Lutz (Dr. rer. nat.), Pädiatrische Pneumologie

The function of pUL37 for the cell entry, the assembly and the egress of Herpes Simplex Virus

■ Projektleitung: Sandbaumhüter, Malte (m, L, Deutschland); Betreuer: Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie

Immune homeostasis in the small intestine: a critical role for constitutive antigen sampling by M cells and dendritic cells

■ Projektleitung: Schulz, Olga (w, L, Deutschland); Betreuer: Pabst, Oliver (Prof. Dr.), Immunologie

Tumor targeting of filamentous phages displaying therapeutic molecules by bacterial carriers

■ Projektleitung: Stern, Christian (m, L, Deutschland); Betreuer: Weiß, Siegfried (Dr. rer. nat.), HZI Braunschweig, Molekulare Immunologie

The role of anaphylatoxin receptors in animal models of experimental colitis

■ Projektleitung: Wende, Elisabeth (w, M, Deutschland); Betreuer: Klos, Andreas (Prof. Dr.), Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

Characterization of the pulmonary "virome" in patients at risk for the development of BOS (Bronchiolitis obliterans syndrome) by high throughput sequencing

■ Projektleitung: Yakushko, Yuri (w, L, Ukraine); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie

Host-microbe interplay in persistent Staphylococcus aureus infection

■ Projektleitung: Ziegler, Christina (w, L, Deutschland); Betreuer: Medina, Eva (Dr. rer. nat.), HZI Braunschweig, Infektionsimmunologie

Forschungsprojekte Jahrgang 2009*

Role of basophils in immunological memory responses to pneumococcal protein antigens and *S. pneumoniae* infections in mice

■ Projektleitung: Bischof, Andrea (w, L, Deutschland); Betreuer: Maus, Ulrich (PD Dr. med.), Experimentelle Pneumologie

Analysis of the impact of bacterial respiratory tract infections (*Streptococcus pneumoniae*) on the induction/break of tolerance in a murine asthma model

■ Projektleitung: Bortfeld, Julia (w, L, Deutschland); Betreuer: Hansen, Gesine (Prof. Dr.), Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie

Genetically programmed dendritic cells expressing the non-structural Hepatitis C virus protein cluster: in vitro and in vivo analyses of multiantigenic and antigen-specific T cells

■ Projektleitung: Daenthansanmak, Anusara (w, L, Thailand); Betreuer: Stripecke, Renata (Prof. Dr.), Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzellforschung

Function of the CD155 ligands TIGIT/WUCAM, CD96 and CD226 in the induction of humoral immunity

■ Projektleitung: Danisch, Simon (m, L, Deutschland); Betreuer: Bernhardt, Günter (Dr. rer. nat), Immunologie

Comparison of *Chlamydia trachomatis* serovars D and L2 with serovars A and Ba on human dendritic cells and peripheral blood monocytes

■ Projektleitung: Datta, Baishakhi (w, L, Indien); Betreuer: Wagner, Annette (PD Dr. med.), Nephrologie

The dynamics and modes of Herpes Simplex Virus entry into different cell types

■ Projektleitung: Devadas, Deepika (w, L, Indien); Betreuer: Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie

Hepatitis C virus nonstructural protein domains required for the formation and correct subcellular targeting of the viral replication complex

■ Projektleitung: Dharan, Adarsh (m, L, Indien); Betreuer: Wölk, Benno (Dr. med.), Virologie

Functional analysis of rare allotypes of human Toll-like receptor 9

■ Projektleitung: Döring, Marius (m, L, Deutschland); Betreuer: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), Twincore, Experimentelle Infektionsforschung

Imaging of Antigen-presentation and DC-T interaction in Bronchus associated lymphoid tissue, BALT

■ Projektleitung: Fleige, Henrike (w, L, Deutschland); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie

Egress of morbilliviruses from host cells

■ Projektleitung: Hinkelmann, Sarah (w, L, Deutschland); Betreuer: Herrler, Georg (Prof. Dr.) und Haas, Ludwig (Prof. Dr.), Tierärztliche Hochschule, Virologie

Functional properties, plasticity and de novo induction of Foxp3+ regulatory T cells within the gut mucosa and gut-associated lymphoid tissues

■ Projektleitung: Huang, Yi-Ju (w, L, Taiwan); Betreuer: Hühn, Jochen (Prof. Dr.), HZI Braunschweig, Experimentelle Immunologie

Identification of host factors limiting HCV replication and assembly in non-human and non-liver cells

■ Projektleitung: Hüging, Kathrin (w, L, Deutschland); Betreuer: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.), Twincore, Experimentelle Virologie

Role of human DC-SIGN in anti-fungal immunity

■ Projektleitung: Jäger, Wiebke (w, L, Deutschland); Betreuer: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Twincore, Infektionsimmunologie

Signal network analyses of the Met pathway activated by the invasin Internalin B from *Listeria monocytogenes*

■ Projektleitung: Jurrat, Kirstin (w, L, Deutschland); Betreuer: Jänsch, Lothar (Dr. rer. nat.), HZI Braunschweig, Zelluläre Proteomforschung

Intracellular trafficking of phagosomes and immunity: lessons from mycobacteria

■ Projektleitung: Kasmapour Seighalani, Bahram (m, L, Iran); Betreuer: Gutierrez, Maximiliano (Dr. rer. nat.), HZI Braunschweig, Vakzinologie und angewandte Mikrobiologie

Crosstalk of T cell receptor signaling and IFN receptor signaling

■ Projektleitung: Kemper, Lucas (m, L, Deutschland); Betreuer: Hauser, Hansjörg (Dr. rer. nat.), HZI Braunschweig, Molekulare Biotechnologie

An animal model for biofilm formation of *Pseudomonas aeruginosa*

■ Projektleitung: Komor, Uliana (w, L, Russland); Betreuer: Weiß, Siegfried (Dr. rer. nat.), HZI Braunschweig, Molekulare Immunologie

Establishment of a mouse model for liver specific HCV expression and replication

■ Projektleitung: Kruse, Natascha (w, L, Deutschland); Betreuer: Wirth, Dagmar (Dr. rer. nat.), HZI Braunschweig, Genregulation und Differenzierung

The function of follicular nodules in the gut and peritoneal cavity for the generation of intestinal Immunoglobulin A

■ Projektleitung: Lindner, Cornelia (w, L, Deutschland); Betreuer: Pabst, Oliver (Prof. Dr.), Immunologie

Host factors implicated in • 1-integrin initiated transcytosis of *Yersinia pseudotuberculosis*

■ Projektleitung: Opitz, Wiebke (w, L, Deutschland); Betreuer: Dersch, Petra (Prof. Dr.), HZI Braunschweig, Molekulare Infektionsbiologie

Forschungsprojekte Jahrgang 2010*

The effect of protease-mediated peptide and amino acid catabolism in *Campylobacter jejuni* on its proliferation, intracellular survival and persistence in a murine colonization model

■ Projektleitung: Bartholomäus, Patrick (m, L, Deutschland); Betreuer: Hofreuter, Dirk (Prof. Dr.), Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

Dynamic interaction between bacteria and the intestinal barrier

■ Projektleitung: Basic, Marijana (w, L, Kroatien); Betreuer: Bleich, Andre (Prof. Dr.), Versuchstierkunde

Dynamics of the lung host defense against *S. pneumoniae* infection in mice: role of the macrophage-inducible C-type lectin Mincle

■ Projektleitung: Behler, Friederike (w, L, Deutschland); Betreuer: Maus, Ulrich (PD Dr. med.), Experimentelle Pneumologie

The dynamics of intracellular transport of Herpes Simplex Virus during neuronal infections

■ Projektleitung: Bialy, Dagmara (w, L, Polen); Betreuer: Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie

Immune Evasion in the initial phase of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development

■ Projektleitung: Casilag, Fiordiligie (w, L, Philippinen); Betreuer: Häußler, Susanne (Prof. Dr.), Twincore, Pathophysiologie Bakterieller Biofilme

LPS attenuated *Salmonella typhimurium* for tumor therapy

■ Projektleitung: Frahm, Michael (m, Vet, Deutschland); Betreuer: Weiß, Siegfried (Dr. rer. nat.), HZI Braunschweig, Molekulare Immunologie

Comparative analysis of HIV and Ebolavirus counteraction of tetherin, a novel antiviral host cell protein

■ Projektleitung: Gnirß, Kerstin (w, L, Deutschland); Betreuer: Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr.), Virologie

Redundant and non-redundant pathways of virus sensing

■ Projektleitung: Heinrich, Julia (w, L, Deutschland); Betreuer: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), Twincore, Experimentelle Infektionsforschung

Analysis of TCR-repertoire dynamics of FoxP3+ regulatory T cells and $\alpha\beta$ -T cells in the course of microbial infections

■ Projektleitung: Kashani, Elham (w, L, Iran); Betreuer: Prinz, Immo (Dr. rer. nat.), Immunologie

Longitudinal analysis of maintenance mechanisms of cytomegalovirus genomes and of the immunological control during the chronic infection

■ Projektleitung: Kleine-Albers, Jennifer (w, L, Deutschland); Betreuer: Messerle, Martin (Prof. Dr.), Virologie

Molecular interactions of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* with host cells

■ Projektleitung: Muniyandi, Priyadharshni (w, L, Indien); Betreuer: Valentin-Weigand, Peter (Prof. Dr.), Goethe, Ralph (Prof. Dr.), Tierärztliche Hochschule, Mikrobiologie

The dynamics of interaction between herpes- and retroviral genomes and host chromatin

■ Projektleitung: Richter, Ulrike (w, L, Deutschland); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie

Signaling processes inducing cytoskeletal rearrangements upon *Yersinia* host cell interaction

■ Projektleitung: Schulz, Anna Leana (w, M, Deutschland); Betreuer: Dersch, Petra (Prof. Dr.), HZI Braunschweig, Molekulare Infektionsbiologie

Identification of Interferon target cells and their time-resolved induction by viral infection

■ Projektleitung: Schwerk, Johannes (m, L, Deutschland); Betreuer: Hauser, Hansjörg (Dr. rer. nat.), HZI Braunschweig, Molekulare Biotechnologie

Spatio-temporal distribution of mCMV following oral infection and anti-viral defence strategies in new born mice

■ Projektleitung: Stahl, Felix (m, Dr. med., Deutschland); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie

Modulation of immune cell egress during infection

■ Projektleitung: Ugur, Milas (m, L, Türkei); Betreuer: Pabst, Oliver (Prof. Dr.), Immunologie

Mechanisms of dendritic cell mediated recognition and immune regulation in intestinal infections with *Citrobacter rodentium*

■ Projektleitung: Wang, Zuobai (m, L, China); Betreuer: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Lochner, Matthias (Dr. rer. nat.), Twincore, Infektionsimmunologie

* w=weiblich, m=männlich, M=Mediziner oder Dr.med. für deutsche Studenten, Vet= Tiermediziner, L=Lebenswissenschaften

Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences

- **Sprecher:** Prof. Dr. Christopher Baum
- **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Brigitte Schlegelberger
- **Koordination:** Dr. Daniela Pelz (30.04.10 - 31.09.2011 Mutterschutz)
Annette Broll (ab 01.05.2011)

Tel.: 0511 / 532-6067 • E-Mail: baum.christopher@mh-hannover.de • www.rebirth-hannover.de/PhD-Programm/
PhD-Program-Regenerative-Sciences.html

Forschungsprofil

Im Rahmen des Exzellenzclusters REBIRTH - From Regenerative Biology to Reconstructive Therapy wurde das interdisziplinäre und internationale Promotionsprogramm Regenerative Sciences konzipiert, das im Oktober 2007 erstmals startete. Regenerative Sciences wurde als drittes Promotionsprogramm neben Molecular Medicine und Infection Biology in die Hannover Biomedical Research School - HBRS eingebunden. Das Programm wird aus den Mitteln der Exzellenzinitiative mit bis zu 12 Stipendien pro Jahrgang und einer Koordinationsstelle unterstützt. Zudem stehen über die HBRS Mittel u.a. für die Orientierungswoche zu Beginn des Programms, sowie Sprach- und weitere überfachliche Kurse zur Verfügung.

Die regenerative Medizin erfordert die Zusammenarbeit von Wissenschaftlern aus den Bereichen der Lebens-, Natur- und Ingenieurwissenschaften sowie der Veterinär- und Humanmedizin. Ziel des Promotionsprogramms Regenerative Sciences ist es, Studenten mit unterschiedlicher Vorbildung fachübergreifend auszubilden, um die Kommunikation zwischen den Disziplinen zu fördern, die für eine erfolgreiche Zusammenarbeit unabdingbar ist.

Der Kern des 3-jährigen Programms ist ein individuelles Forschungsprojekt im Bereich Regenerative Wissenschaften, das in einem an REBIRTH beteiligten Labor durchgeführt wird. Die Forschungsarbeit wird durch ein Curriculum ergänzt, welches aus gemeinsamen und individuellen Anteilen besteht. In den ersten beiden Jahren wird den Doktoranden in wöchentlichen Seminaren und Tutorien Grundlagenwissen in allen relevanten Themenbereichen der Regenerativen Wissenschaften vermittelt: Entwicklungsbiologie und Organogenese, Epigenetik, Stammzellbiologie, Inflammation, ‚cell and tissue engineering‘, Wachstumsfaktoren, Materialwissenschaften, Laser Technologie, Gewebeverarbeitung und Konservierung, Organtransplantation, Tiermodelle menschlicher Krankheiten, Regeneration von Blut und Immunsystem, von Leber und Pankreas, Herz und Gefäßen, der Lunge, von Nerven, Haut, Knochen, Knorpel und Sehnen, klinische Studien, industrielle Herstellung und Marketing. Unterrichtet werden die Doktoranden von Wissenschaftlern der an REBIRTH beteiligten Institutionen. Dieses Curriculum wird ergänzt durch ein Kurs-Programm, das individuell auf das Forschungsprojekt des Doktoranden zugeschnitten wird, welches sowohl fachliche als auch überfachliche Anteile hat.

Aktuelle Entwicklungen

2010 wurden 406 Bewerbungen aus 54 verschiedenen Ländern über das online Bewerbungssystem der HBRS eingereicht. In einem zweistufigen Auswahlverfahren wurden 16 Bewerber ausgewählt, die im Oktober mit dem Programm begonnen haben. Im Dezember 2010 waren 66 Studenten im Programm eingeschrieben. 27 Studenten sind männlich, 39 Studenten sind weiblich; 34 von ihnen kommen aus Deutschland, 32 aus dem Ausland, wobei 19 verschiedene Nationen vertreten sind. Unterrichtssprache ist Englisch. Die Doktoranden forschen derzeit in Laboren der Medizinischen Hochschule Hannover, der Leibniz Universität Hannover, des Laser Zentrums Hannover e.V., des Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung, des Fraunhofer Instituts für Toxikologie und Experimentelle Medizin und des Instituts für Nutztiergenetik, Mariensee (FLI).

Im März legten 18 Studenten des Jahrgangs 2008 erfolgreich die Zwischenprüfung ab. Prof. Christopher Baum (Sprecher des PhD Programms) überreichte die Urkunden während des jahrgangsübergreifenden Retreats am 13. und 14. April. Dort stellten die Studenten der Jahrgänge 2007 und 2008 den bisherigen Stand ihres Projektes in einem 10-minütigen Vortrag vor; die Studenten des Jahrgangs 2009 präsentierten ihre Projekte anhand von Postern. Die Preise für die besten Vorträge gingen an Monica Jara Avaca (LEBAO) und Benjamin Groß (Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie); die Preise für die besten Poster an Anne-Kathrin Dreyer (Experimentelle Hämatologie) und Maximilian Schieck (Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie).

Im Wintersemester 2010/11 wurde das bisherige Lehrangebot (s.u.) durch zwei neue Formate ergänzt: ‚Meet the Investigator‘ ermöglicht einer kleinen Gruppe von Studenten ein direktes Gespräch mit einem Wissenschaftler über dessen Forschungsprojekte und Werdegang. In ‚Methodenseminaren‘ erlernen die Studenten eine Technik, die sie für die Durchführung ihres Projektes benötigen in einem Labor, wo diese bereits etabliert ist.

Struktur des Promotionsstudiengangs

Lehrangebot - allgemein

Der Studiengang umfasst 3 Jahre, die in je 2 Semester unterteilt sind. Die zentralen Lehrveranstaltungen finden in den ersten beiden Jahren von Oktober bis Februar und von April bis Juli in Form von 2-stündigen Seminaren und 1-stündigen Tutorien statt.

Lehrangebot - individuell

Zusätzlich zu den Seminaren und Tutorien absolviert jeder Student ein auf das jeweilige Promotionsprojekt individuell zugeschnittenes Lehrprogramm von 80 Stunden, das Vorträge, Seminare und Workshops umfasst, die u.a. von den an REBIRTH beteiligten Institutionen angeboten werden.

Betreuergruppe

Jeder Doktorand hat einen Haupt- und zwei Ko-Betreuer, die diesem mit fachlichem und überfachlichem Rat zur Seite stehen. Mindestens einmal im Jahr kommt es zu einem Treffen, bei dem der Doktorand mit der Betreuergruppe den aktuellen Stand des Projektes sowie das weitere Vorgehen diskutiert.

Konferenzen

Im Laufe des Programms nimmt jeder Student mit einem eigenen Beitrag an mindestens einer internationalen Konferenz teil.

Zwischenprüfung

Die Zwischenprüfung erfolgt nach dem 3. Semester.

Überfachliche Qualifikationen

Im Rahmen der HBRS werden Kurse zur überfachlichen Qualifikation angeboten, aus denen sich jeder Student ein 40 Stunden umfassendes Programm zusammenstellt.

Abschluss

Doktoranden, die das Programm erfolgreich absolviert haben, wird ein PhD verliehen oder ein Dr. rer. nat., wenn sie einen lebens- bzw. naturwissenschaftlichen Hintergrund haben.

Forschungsprojekte Jahrgang 2007*

Expansion and Tagging of Hematopoietic Cells

■ Projektleitung: Botezatu, Lacramioara (w, L, Rumänien); Betreuer: Wirth, Dagmar (Dr. rer. nat.), Molekulare Biotechnologie, HZI

Expansion of Endothelial Cells via Conditional Immortalization

■ Projektleitung: Butueva, Milada (Dr. med., w, M, Russland); Betreuer: Wirth, Dagmar (Dr. rer. nat.), Molekulare Biotechnologie, HZI

Cartilage Tissue Engineering for Stabilizing Purposes of a Bio-Artificial Trachea

■ Projektleitung: Derks, Mareike (w, L, Deutschland); Betreuer: Hilfiker, Andres (Dr. phil), LEBAO

Characterisation of Lung Dysplasia

■ Projektleitung: Londhe, Kishor Bapu (m, I, Indien); Betreuer: Borlak, Jürgen (Prof., PhD), Molekulare Medizin und Medizinische Biotechnologie, ITEM

Analysis of Delta-like-1 Function in Lung Development

■ Projektleitung: Mai, Michaela (w, L, Deutschland); Betreuer: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Molekularbiologie

Lentiviral Vector Induced Insertional Mutagenesis in Gene Therapy of Hereditary Liver Disease

■ Projektleitung: Rittelmeyer, Ina (w, L, Deutschland); Betreuer: Ott, Michael (Prof. Dr. med.), Zell- und Gentherapie, TWINCORE

Generation of Surgically Implantable Bioartificial Cardiac Tissue for Reconstructive Therapy Based on Stem Cells

■ Projektleitung: Roa Lara, Angelica (w, L, Kolumbien); Betreuer: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.), LEBAO

Efficiency of Extrathymic T Cell Precursors

■ Projektleitung: Saran, Namita (w, L, Indien); Betreuer: Krueger, Andreas (Dr. rer. nat.), Institut für Immunologie

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

■ Projektleitung: Schmeckeber, Sabrina (w, L, Deutschland); Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), LEBAO

Intracellular Signaling Pathways Involved in Kaposi Sarcoma Herpesvirus Induced Endothelial Spindle Cell Formation

■ Projektleitung: Singh, Vivek Vikram (m, L, Indien); Betreuer: Schulz, Thomas Friedich (Prof. Dr. med.), Institut für Virologie

Derivation and Characterization of Induced Pluripotent Stem Cells (iPS) in Pigs

■ Projektleitung: Srividya Meena, Kupusamy Haridoss (w, L, Indien); Betreuer: Niemann, Heiner (Prof. Dr. med. vet.), Institut für Nutztiergenetik, Mariensee (FLI)

In vitro Expansion of T Cells with Genetically Programmed Dendritic Cells

■ Projektleitung: Sundarasetty, Bala Sai (m, I, Indien); Betreuer: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer.nat.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation

Micro RNAs in Myeloid Differentiation

■ Projektleitung: Surdziel, Ewa (w, L, Polen); Betreuer: Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.) / Eder, Matthias (Prof. Dr. med.), beide Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation

Non-Integrating Gene Vectors for Stem Cell Modification

■ Projektleitung: Walter, Christine geb. Völkel (w, L, Deutschland); Betreuer: Baum, Christopher Henrik (Prof. Dr. med.)

/ Schambach, Axel (Dr. med., PhD), beide Abteilung Experimentelle Hämatologie

Definition of Tumor-Specific Gene Expression by Salmonella Typhimurium

■ Projektleitung: Wolf, Kathrin (w, L, Deutschland); Betreuer: Weiß, Siegfried (Dr. rer. nat.), Molekulare Biotechnologie, HZI

Forschungsprojekte Jahrgang 2008*

Growth Factor Delivery and Release from Electrospun Polymer Fibers

■ Projektleitung: Chakradeo, Tanmay (m, L, Indien); Betreuer: Szentivanyi, Andreas (Dipl. Ing., M.Sc.) / Glasmacher, Birgit (Prof. Dr. Ing., LUH), beide Institut für Mehrphasenprozesse, LUH

Development of Biocompatible Matrices for the Generation of Surgically Implantable Bioartificial Cardiac Tissue for Reconstructive Therapy

■ Projektleitung: Dahlmann, Julia (w, L, Deutschland); Betreuer: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.), LEBAO

Generation, Genetic Correction, and Evaluation of alpha1-Antitrypsin-deficient Induced Pluripotent Stem Cells

■ Projektleitung: Eggenschwiler, Reto (m, L, Schweiz); Betreuer: Cantz, Tobias (Dr. med.), REBIRTH

Generation of Human Pediatric Disease Models Utilizing iPSC Technology

■ Projektleitung: Groß, Benjamin (m, L, Deutschland); Betreuer: Klusmann, Jan-Henning Cornelius (Dr. med.) / Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), beide Klinik für Kinderheilkunde, Päd. Hämatologie und Onkologie

Comparative Characterisation of the Cardiogenic Differentiation Potential of Individual Murine induced Pluripotent Stem (iPS) Cell Clones

■ Projektleitung: Jara Avaca, Monica (w, L, Deutschland); Betreuer: Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.) / Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), beide LEBAO

Regulation of Notch Signaling in Postnatal Arteriogenesis

■ Projektleitung: Krishnasamy, Kashyap (m, L, Indien); Betreuer: Limbourg, Florian (Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie

Induction of Drug Resistance in Hematopoietic Stem Cells for Myeloprotective Purposes

■ Projektleitung: Lachmann, Nico (m, L, Deutschland); Betreuer: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), REBIRTH

Telomere Shortening and Chromosomal Instability Inducing Transformation of Hematopoietic Stem Cells

■ Projektleitung: Lange, Kathrin (w, L, Deutschland); Betreuer: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr. med.) / Göhring, Gudrun (Dr. med.), beide Institut für Zell- und Molekularpathologie

Generation and Characterization of Patient-Specific iPSC Cells

■ Projektleitung: Merkert, Sylvia (w, L, Deutschland); Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), LEBAO

Targeted Rational Drug Design in Neurosensory and Cardiac Myosin Isoforms

■ Projektleitung: Patronov, Atanas (m, I, Bulgarien); Betreuer: Manstein, Dietmar (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Biophysikalische Chemie

Towards Understanding the Impact of Polysialic Acid Expression in Dendritic Cell Differentiation and Function

■ Projektleitung: Reismann, Marc (Dr. med., m, M, Deutschland); Betreuer: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.),

Institut für Zelluläre Chemie / Ure, Benno (Prof. Dr. med.), Klinik für Kinderchirurgie / Behrens, Georg Martin Norbert (Prof. Dr. med.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

Lentiviral Vector Induced Insertional Mutagenesis in Gene Therapy of Hereditary Liver Disease

■ Projektleitung: Rothe, Michael (m, L, Deutschland); Betreuer: Ott, Michael (Prof. Dr. med.), Zell- und Gentherapie, TWINCORE

Role of Notch Signaling in Endothelial Regeneration

■ Projektleitung: Saghafian, Maryam (w, V, Iran); Betreuer: Limbourg, Florian (Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie

Studies Towards the Understanding of the Biosynthesis and Function of the Notch Specific Glycotope Xyl-Xyl-Glc

■ Projektleitung: Sethi, Maya (w, L, Deutschland); Betreuer: Gerady-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.) / Bakker, Hendrikus (Dr. rer. nat.), Institut für Zelluläre Chemie

Liposomes in Transfusion Medicine and Cell Therapies: An Approach to Increase in vitro Storage Stability of Mammalian Cells

■ Projektleitung: Stoll, Christoph (m, I, Deutschland); Betreuer: Glasmacher, Birgit (Prof. Dr. Ing.) / Wolkers, Willem (Dr. Ir.) beide Institut für Mehrphasenprozesse, LUH

Biothermodynamics of Proteins During Cryopreservation

■ Projektleitung: Sun, Huan (w, I, China); Betreuer: Glasmacher, Birgit (Prof. Dr. Ing.) / Hofmann, Nicola (Dr. rer. nat.), beide Institut für Mehrphasenprozesse, LUH

The Role of microRNA in Lymphoid Development

■ Projektleitung: Vakilzadeh, Ramin (m, L, Deutschland); Betreuer: Krueger, Andreas (Dr. rer. nat.), Institut für Immunologie

Generation of Bioartificial Heart Tissue for Reconstructive Surgery by Methods of Tissue Engineering

■ Projektleitung: Vukadinovic, Zlata (w, M, Serbien und Montenegro); Betreuer: Hilfiker, Andres (Dr. phil.), LEBAO

Cryopreservation of Mammalian Cells for Transfusion Medicine and Cell Therapies

■ Projektleitung: Akhoondi, Maryam (w, I, Iran); Betreuer: Glasmacher, Birgit (Prof. Dr. Ing.) / Wolkers, Willem (Dr. Ir.), beide Institut für Mehrphasenprozesse, LUH

Coatings and Nanoparticles for Multiple Functionalization of Scaffolds for Stem Cell Engineering

■ Projektleitung: Christel, Anne (w, N, Deutschland); Betreuer: Behrens, Peter (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Anorganische Chemie, LUH

Forschungsprojekte Jahrgang 2009*

Purification of pancreatic precursors from ES cells committed to the pancreatic lineage via fluorescence activated cell sorting

■ Projektleitung: Diekmann, Ulf (m, L, Deutschland); Betreuer: Lenzen, Sigurd (Prof. Dr. med.) / Naujok, Ortwin (Dr. rer. nat.), beide Institut für klinische Biochemie

Targeted Genome Modification in Patient Derived hematopoietic stem cells

■ Projektleitung: Dreyer, Anne-Kathrin (w, L, Deutschland); Betreuer: Cathomen, Toni (Prof., PhD), Abteilung für Experimentelle Hämatologie

Hematopoietic Stem Cell Expansion by Interference with Negative Acting Cytokines

■ Projektleitung: Ehrnström, Birgitta (w, M, Schweden); Betreuer: Schiedmeier, Bernhard (Dr. rer. nat.) / Baum, Christopher Henrik (Prof. Dr. med.), beide Abteilung Experimentelle Hämatologie

Derivation of Porcine induced Pluripotent Stem Cells (iPS) by Episomal Plasmids

■ Projektleitung: Fricke, Kerstin (w, V, Deutschland); Betreuer: Niemann, Heiner (Prof. Dr. med. vet.), Institut für Nutztiergenetik, Mariensee (FLI)

Impact of Semaphorin 5A in the Rejection of Allogeneic Cells

■ Projektleitung: Gras, Christiane (w, L, Deutschland); Betreuer: Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.) / Ferreira de Figueiredo, Constanca Sofia (Dr. rer. nat.) beide Institut für Transfusionsmedizin

Nanoparticle-Assisted Cell Perforation and Transfection Using Ultrashort Laser Pulses

■ Projektleitung: Heinemann, Dag (m, L, Deutschland); Betreuer: Heisterkamp, Alexander (Prof. Dr. rer. nat.), Biomedizinische Optik, LZH

Humanized Models to Assess the Genotoxicity of Viral Vectors in the Context of Hematopoietic Stem Cell Expansion

■ Projektleitung: Hämmerle, Reinhard (m, L, Österreich); Betreuer: Modlich, Ute (Dr. vet. med., PhD), Abteilung Experimentelle Hämatologie / Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), REBIRTH

Reprogramming of Disease-Specific Cells from Patients with Hereditary Immunodeficiencies

■ Projektleitung: Kühle, Johannes (m, L, Deutschland); Betreuer: Baum, Christopher Henrik (Prof. Dr. med.) / Schambach, Axel (Dr. med., PhD), beide Abteilung für Experimentelle Hämatologie

Gut-Homing in Experimental Graft-versus-Host Disease

■ Projektleitung: Lee, Chun-Wei (m, L, Taiwan); Betreuer: Könecke, Christian (Dr. med.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation / Institut für Immunologie

Expandable Hepatic Cells from Mouse iPS

■ Projektleitung: Maeda, Daniel (m, L, Tansania); Betreuer: Wirth, Dagmar (Dr. rer. nat.), Molekulare Biotechnologie, HZI

Hepatic Precursor Cells Derived from Specialized MSC Subsets

■ Projektleitung: Pacher, Martin (m, L, Österreich); Betreuer: Ott, Michael (Prof. Dr. med.) / Bock, Michael (Dr. med.), beide Zell- und Gentherapie, TWINCORE

microRNA-Transcription Factor Networks in Hematopoiesis

■ Projektleitung: Regelin, Malte (m, L, Deutschland); Betreuer: Krueger, Andreas (Dr. rer. nat.), Institut für Immunologie;

Role of epigenetic instability in the transformation of human mammary epithelial cells

■ Projektleitung: Rößler, Jessica (w, L, Deutschland); Betreuer: Lehmann, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Pathologie

Genetic Determinants for Lung Remodelling and Lung Reconstitution in the Context of Childhood Asthma

■ Projektleitung: Schieck, Maximilian (m, L, Deutschland); Betreuer: Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.), Klinik für Kinderheilkunde, Päd. Pneumologie und Neonatologie

Modulation of Natural Killer Cell Activity by Semaphorin 3A

■ Projektleitung: Schlausa, Laura (w, L, Deutschland); Betreuer: Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.) / Ferreira de Figueiredo, Constanca Sofia (Dr. rer. nat.) beide Institut für Transfusionsmedizin

Forschungsprojekte Jahrgang 2010*

Production and characterization of TFPI transgenic pigs for xenotransplantation

■ Projektleitung: Ahrens, Hellen (w, V, Deutschland); Betreuer: Niemann, Heiner (Prof. Dr. med. vet.), Institut für Nutztiergenetik, Mariensee (FLI)

Regulated differentiation of genetically corrected iPS cells derived from SCID patients

■ Projektleitung: Al-Zu'bi, Jamal (m, L, Jordanien); Betreuer: Cathomen, Toni (Prof., PhD), Abteilung für Experimentelle Hämatologie

Role of large splice variants of Tenascin C as molecular marker in Epithelial-Mesenchymal Transition of ESC induced teratoma formation

■ Projektleitung: Antarianto, Radiana (w, M & L, Indonesien); Betreuer: Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.) / Müller, Thomas (Dr. rer. nat.), beide Institut für Transfusionsmedizin

The effect of the immunomodulatory HCMV protein US3 on Tapasin mediated Antigen

■ Projektleitung: Badrinath, Soumya (w, L, Indien); Betreuer: Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.) / Bade-Döding, Christina (Dr. rer. nat.) beide Institut für Transfusionsmedizin

Electrophysiological properties of transplantable stem cell-derived artificial cardiac tissue allowing efficient coupling to the host myocardium

■ Projektleitung: Bakar, Mine (w, L, Türkei); Betreuer: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.), LEBAO

High-throughput chemical screening and protein crystallography to determine chemicals that can influence the cell cycle and proliferation control

■ Projektleitung: Buddaseth, Salma (w, L, Indien); Betreuer: Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.) / Huyton, Trevor (Dr. rer. nat.), beide Institut für Transfusionsmedizin

Functional interactions between mesenchymal stem cells and immune cells

■ Projektleitung: Chatterjee, Debanjana (w, L, Indien); Betreuer: Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

Human tissue-culture adapted hepatocytes for cell therapy, drug testing and cancer research

■ Projektleitung: Fekete, Nora (w, L, Ungarn); Betreuer: Bock, Michael (Dr. med.), Zell- und Gentherapie, TWINCORE

Mechanisms of insertional transformation in the hematopoietic system

■ Projektleitung: Ha, Teng-Cheong (m, L, Malaysia); Betreuer: Baum, Christopher Henrik (Prof. Dr. med.), Abteilung Experimentelle Hämatologie

Differentiation of human induced pluripotent stem (iPS) cells into alveolar epithelial cells

■ Projektleitung: Haller, Ralf (m, L, Deutschland); Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), LEBAO

Organoid-like cell grafts for heart repair

■ Projektleitung: Kempf, Henning (m, L, Deutschland); Betreuer: Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.) / Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), beide LEBAO

The timeline of changes in the glyco-proteome of embryonic stem cells (hESCs) and induced pluripotent stem cells (iPSCs) during differentiation into cardiomyocytes

■ Projektleitung: Konze, Sarah (w, L, Deutschland); Betreuer: Büttner, Falk (Dr. rer. nat.) / Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.) beide Institut für Zelluläre Chemie

Functional surfaces for tissue engineering

■ Projektleitung: Koroleva, Anastasia (w, I, Russland); Betreuer: Chichkov, Boris (Prof. Dr. rer. nat.), Nanotechnologie, Laser Zentrum Hannover e.V.

The role of microRNAs in hepatic differentiation of stem cells

■ Projektleitung: Möbus, Selina (w, L, Deutschland); Betreuer: Cantz, Tobias (Dr. med.), REBIRTH

Induction of pluripotent stem cells from young versus aged somatic cells: relevance for oncogenicity and function of iPS derivatives

■ Projektleitung: Osetek, Katarzyna (w, L, Polen); Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), LEBAO

Development of antigen reduced xenogeneic heart valve matrices for tissue engineering purposes

■ Projektleitung: Ramm, Robert (m, L, Deutschland); Betreuer: Hilfiker, Andres (Dr. phil), LEBAO

Erläuterung der Abkürzungen:

m = männlich; w = weiblich; I = Ingenieurwissenschaften; L = Lebenswissenschaften; M = Medizin; N = Naturwissenschaften; V = Veterinärmedizin; FLI = Friedrich-Loeffler-Institut, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit;

HZI = Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig; ITEM = Fraunhofer Institut Toxikologie und Experimentelle Medizin, Hannover; LUH = Leibniz Universität Hannover; TWINCORE = Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung

Sonderforschungsbereich Transregio 37: Mikro- und Nanosysteme in der Medizin - Rekonstruktion biologischer Funktionen

- **Sprecher:** Prof. Dr. Dr. h.c. Axel Haverich
- **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Martin Möller (RWTH-Aachen),
Prof. Dr. Klaus-Peter Schmitz (Universität Rostock)

Tel.: 0511 / 532-6592 • E-Mail: Wilhelmi.Mathias@mh-hannover.de • www.sfb-transregio-37.de

Der Sonderforschungsbereich SFB/Transregio 37 „Mikro- und Nanosysteme in der Medizin - Rekonstruktion biologischer Funktionen“ wird von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) im ersten Bewilligungszeitraum zunächst von 2007 bis 2011 mit einer Summe von 10,6 Millionen Euro gefördert. Sprecher ist Professor Dr. Axel Haverich, Leiter der Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover. Außer der MHH sind die Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, die Leibniz Universität Hannover, das Laser Zentrum Hannover e.V., die Universität Rostock und die Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen an der Initiative beteiligt. Der Sonderforschungsbereich verfolgt das Ziel, durch Bündelung der Kompetenzen verschiedener Bereiche aus Ingenieurs- und Naturwissenschaften sowie der Human- und Veterinärmedizin innovative Mikro- und Nanosysteme in der Medizin zu entwickeln und diese schlussendlich in den klinischen Alltag zu überführen, um so biologische Körperfunktionen zu unterstützen oder sogar ganz zu übernehmen.

Die Entwicklung neuartiger, multifunktionaler und hybrider Materialien für medizinische Anwendungen gehört seit einigen Jahren zu den weltweit innovativsten und aktivsten Betätigungsfeldern der Wissenschaft. Natürliche Mechanismen, Strukturen und Prozesse aus dem mikro- und nanoskaligen Bereich dienen dabei vielfach als wichtige Vorlage für innovative Ansätze, wie z.B. der Entwicklung bioartifizieller Implantate oder bioaktiver Materialien zur Förderung der natürlichen Geweberegeneration auf biologisch/biochemischer Zellebene. Der erwartete technologische Durchbruch in diesem Bereich wird somit insbesondere auch von Fortschritten in der Mikro- und Nanosystemtechnologie abhängen.

Zur effizienten und somit schlussendlich erfolgreichen Umsetzung der im SFB/Transregio 37 formulierten Ziele wurde bewusst auf eine bereits auf Teilprojektebene etablierte transdisziplinäre und transregionale Bündelung der individuellen Kompetenzen der Standorte Hannover (MHH, TiHo, Leibniz Uni, LZH) Rostock (Uni Rostock) und Aachen (RWTH Aachen, Uniklinikum Aachen) realisiert. Entscheidenden Parametern, wie der Kompetenz und wissenschaftliche Exzellenz auf den verschiedenen wissenschaftlichen Gebieten konnte somit Rechnung getragen und der Bezug zum medizinischen Problem, der Innovation auf dem Gebiet der Mikro- und Nanotechnologie sowie die Zuwendung zu konkreten Medizinprodukten mit Marktpotential gewährleistet werden.

Thematisch ist der SFB/Transregio 37 in die Bereiche A, B, C und Q untergliedert.

Im Bereich A „Photonen - Zellchirurgie und Zellmanipulation“ wird durch Manipulation biologischer Materialien mittels optischer Verfahren die gentherapeutische Modifikation von Zellen und Zellverbänden ermöglicht.

Im Bereich B „Biointerface - Biofunktionalisierung von Oberflächen“ wird die Interaktionen von technischen Oberflächen bzw. Partikeln sowie dreidimensionalen Zellträgerkonstrukten mit den umgebenen Zellen bzw. dem Gewebe untersucht.

Aufbauend auf den dort gewonnenen Erkenntnissen wird im Bereich C „Funktionen - Intelligente Bauteile und Systeme“ die Fortsetzung der Wertschöpfungskette von der Grundlagenforschung in die Anwendung angestrebt. Dabei stehen neue innovative Materialien, wie z.B. Formgedächtniswerkstoffe, und Nanopartikel-Komposite im Vordergrund. Auch

neuartige Applikationen, wie z.B. Mikrostroms für die Ophthalmologie und der bioartifizielle Gefäßersatz, sind Ziel der Forschung.

Bereichsübergreifend werden von den Querschnittsprojekten Q1 „Zelluläre Lasermikroskopie“ und Q2 „Biokompatibilität“ neue Methoden zur visuellen Analyse und zur Bestimmung der Biokompatibilität von Produkten entwickelt. Diese sind elementar für einen erfolgreichen Transfer der Erkenntnisse in die spätere klinische Anwendung.

Mittel- bis langfristig sollen durch diesen Sonderforschungsbereich Perspektiven in der Einführung neuer Technologien im Bereich der Implantattechnologie, der Kombination von etablierten Techniken (z.B. Stenttechnologie) mit innovativen Ansätzen aus Medizin, Biologie und Technik und der Erschließung neuer Anwendungsgebiete über die genannten Themen hinaus eröffnet werden.

Projektbeispiel: Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems stehen in den Morbiditäts- und Mortalitätsstatistiken westlicher Industrienationen nach wie vor an erster Stelle. Therapeutisch ist für viele Patienten die Anlage kardialer und / oder vaskulärer Bypässe unumgänglich, autologe Gefäße stehen hierzu jedoch qualitativ, wie quantitativ nur sehr begrenzt zur Verfügung und auch alloplastische Gefäßprothesen sind mit einer Reihe von Nachteilen behaftet. Innerhalb des SFB / Transregio-37 befasst sich im Teilprojekt C1 die Arbeitsgruppe um Prof. A. Haverich und PD M. Wilhelmi mit der Generierung einer bioartifiziellen Gefäßprothese. Diese soll ihrem physiologischen Vorbild sowohl strukturell als auch funktionell möglichst nahe kommen und damit die Limitierungen bisher bekannter und verfügbarer Bypassmaterialien aufheben. Eine wesentliche Voraussetzung zur Umsetzung einer solchen Zielsetzung sind detaillierte Strukturanalysen nativer Gefäße, auf deren Grundlage dann bioartifizielle Matrices generiert werden können.

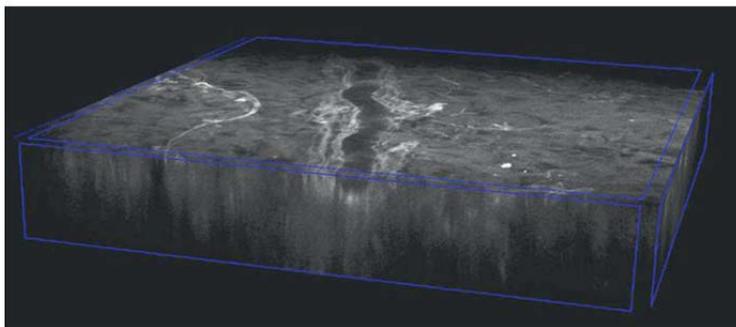
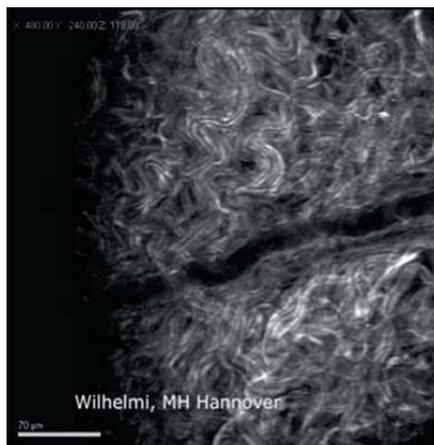


Abb.1: Strukturanalysen (oben) Multiphotonenmikroskopische Strukturanalyse einer nativen Arterienwand; (unten) 3-dimensionale-Reformation des Bildes Die Bilder wurden in Kooperation mit den Projektpartnern des Laserzentrum Hannover (LZH) erstellt).

Auf Basis eines im Jahre 2009 erstmals generierten und mit Hilfe des „LIFT-“ („Laser induced forward transfer“) Verfahrens erfolgreich mit Zellen vitalisierten Polymer-Scaffolds, wurden im Jahre 2010 weitere Versuche initiiert. Ziel dieser Versuche war es durch definierte Co-Kultur verschiedener Gefäßwand-typischer Zellen mit Hilfe des „LIFT“ Verfahrens eine definierten Zellablage im 3D Scaffold zu erreichen, um so eine definierte, interkonektierte und dreidimensionale Kapillarrisierung zu induzieren.

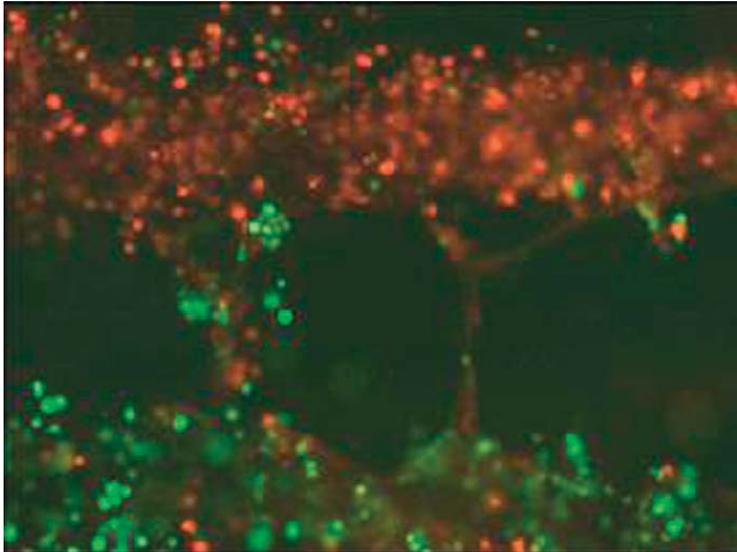


Abb. 2: Spontane Kapillarbildung zwischen zwei mit Hilfe des LIFT Verfahrens gedruckten Zelllinien (rot = Endothelzellen; grün = Fett-Stromazellen).

Weitere Forschungsarbeiten der Arbeitsgruppe beschäftigen sich mit der Synthese und Evaluierung weiterer biodegradierbarer Biopolymere, der Funktionalisierung von Scaffolds mit Wachstumsfaktoren, Adhäsionsmolekülen und anderen (Bio)Molekülen, der Identifizierung autologer Zellquellen zur Isolation, Expansion und Differenzierung Gefäßwandtypischer Zellen sowie der Optimierung von Bioreaktorsystemen für die Langzeitkultivierung und Konditionierung.

Forschungsprojekte

A2: Lasergestützte Transfektion hämatopoetischer Stammzellen mit dem High Mobility Group Box 1 Gen: Einfluss auf die Immunogenität und das Migrationsverhalten

■ Projektleitung: Nolte, Ingo (Prof. Dr. med. vet.), Lubatschowski, Holger (Prof. Dr. rer. nat.), Junghanß, Christian (Prof. Dr. med.)

A4: Entwicklung komplexer dreidimensionaler zellulärer Matrixkonstrukte mittels laserinduziertem Vorwärtstransfer

■ Projektleitung: Chichkov, Boris (Prof. Dr. rer. nat.), Steinhoff, Gustav (Prof. Dr. med.), Vogt, Peter M. (Prof. Dr. med.)

A5: Optisch induzierte Anregung der Cochlea. Entwicklung eines optoakustischen Aktors für die Cochlea mit geeignetem Navigationssystem und Nanoaktoren

■ Projektleitung: Lenarz, Thomas (Prof. Dr. med.), Klee, Doris (Prof. Dr. rer. nat.)

B1: Kontrolle und Steuerung der Adhäsion und der osteogenen Differenzierung humaner mesenchymaler Stammzellen in Abhängigkeit funktionalisierter Materialoberflächen und mechanischer Integrinstimulation

■ Projektleitung: Möller, Martin (Prof. Dr. rer. nat.), Rychly, Joachim (Prof. Dr. rer. nat.)

B2: Biofunktionalisierte Mikro- und Nanofaserstrukturen als textiles Biointerface zur gesteuerten Proliferation und Differenzierung von humanen Präadipozyten und endothelialen Vorläuferzellen

■ Projektleitung: Klee, Doris (Prof. Dr. rer. nat.), Ma, Nan (Dr. rer. nat.)

B3: Oberflächenmodifikation und Bioaktivierung von Titan- Mittelohrprothesen

■ Projektleitung: Westhofen, Martin (Prof. Dr. med.), Chichkov, Boris (Prof. Dr. rer. nat.)

B4: Stofftransport und Stoffwechselprozesse an Endothelzellen im Scherfeld einer Blutströmung

■ Projektleitung: Glasmacher, Birgit (Prof. Dr.-Ing.)

B5: Magnetische Polymer-Nanopartikel: Gentransfer/Drug delivery und Stammzellendifferenzierung kontrolliert durch magnetische Pol-Zeilen

■ Projektleitung: Steinhoff, Gustav (Prof. Dr. med.)

C1: Generierung und Mikrostrukturierung biodegradierbarer, drei dimensionaler Matrices zur Synthese bioartifizieller Gefäßprothesen

■ Projektleitung: Chichkov, Boris (Prof. Dr. rer. nat.), Keul, Helmut (Dr. rer. nat.), Sternberg, Katrin (Prof. Dr. rer. nat.), Wilhelm, Mathias (PD Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.)

C2: Lasergenerierte mikrofunktionalisierte Implantate aus biokompatiblen metallischen und bioresorbierbaren polymeren Formgedächtnismaterialien

■ Projektleitung: Herzog, Dirk (Dr.-Ing.), Kracht, Dietmar (Dr. rer. nat.)

C3: Mikrostent mit aktiver Beschichtung als Drainage- und Ventilsystem für die minimalinvasive mikrochirurgische Anwendung in der Ophthalmologie

■ Projektleitung: Schmidt, Wolfram (Dr.-Ing.), Schmitz, Klaus-Peter (Prof. Dr.-Ing.), Guthoff, Rudolf (Prof. Dr. med.), Chichkov, Boris (Prof. Dr. rer. nat.)

C4: Methodenentwicklung zur Herstellung anti-proliferativ und neurotroph wirkender Nanopartikel-Silikonkomposit-Implantate am Beispiel von Cochlea-Implantat-Elektroden

■ Projektleitung: Stöver, Timo (Prof. Dr.), Barcikowski, Stephan (Dr.-Ing. Dipl. Chem.), Schmitz, Klaus-Peter (Prof. Dr.-Ing.)

Q1: Charakterisierung der Laser-Gewebe-Wechselwirkung im Rahmen der linearen und nicht-linearen Laser-Mikroskopie und Entwicklung geeigneter Methoden zur Analyse von Zellen und Gewebeverbänden

■ Projektleitung: Guthoff, Rudolf (Prof. Dr. med.), Heisterkamp, Alexander (Prof. Dr. rer. nat.)

Q2: Entwicklung und Durchführung von Tests zur Biokompatibilität neu entwickelter Biomaterialien und Implantate

■ Projektleitung: Loos, Anneke (Dr. rer. nat.), Glasmacher, Birgit (Prof. Dr.-Ing.), Löbler, Marian (Dr. rer. nat. habil.)

Sonderforschungsbereich 566:

Zytokin-Rezeptoren und Zytokin-abhängige Signalwege als therapeutische Zielstrukturen

- **Sprecher:** Prof. Dr. Karl H. Welte
- **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Matthias Gaestel

Tel.: 0511 / 532-6710,6714 • E-Mail: welte.karl.h@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/sfb566.html

Forsschungsprofil

Forschungsergebnisse der letzten 20 Jahren über zelluläre Wachstumsfaktoren - die Zytokine - haben unsere Denkweise über fundamentale biologische Prozesse wie die Regulation des Wachstums, der Differenzierung normaler und maligner Zellen, die Embryogenese, Infektabwehr, Wundheilung, Entzündungsreaktionen etc., revolutioniert. Eine Gruppe dieser Zytokine stellt die zentralen Differenzierungs-, Aktivierungs- und Regulationsproteine des angeborenen und adaptativen Immunsystems dar. Die zentrale Rolle von Zytokinen in der Regulation lebenswichtiger Körperfunktionen macht es notwendig, dass sie bei Bedarf rasch und in ausreichender Menge gebildet, aber andererseits auch streng kontrolliert werden. Fehlleistungen des Organismus in Zytokin-abhängigen physiologischen Prozessen, sei es die mangelnde Produktion, die Überproduktion, die mangelnde oder gesteigerte Antwort auf Zytokine oder Dysfunktionen, bestimmen die Pathogenese vieler Erkrankungen. Bisher stehen uns dagegen oft nur unbefriedigende Therapiemodalitäten zur Verfügung. Die Besonderheit des Zytokin-Systems besteht darin, dass bei Veränderung eines Partners das Netzwerk in großen Teilen „mitschwingt“. Eine weitere wichtige Besonderheit ist, dass es Zytokine gibt, die selektiv Organfunktionen beeinflussen wie z. B. das in der Evolution schon lange existierende G-CSF, das nur die Produktion von Granulozyten reguliert bzw. stimuliert, jedoch andere Zytokine wie das IL-6, das praktisch jede Zelle des Körpers funktionell verändern kann. Diese „Besonderheiten“ fordern besondere Therapiestrategien heraus bis hin zu lokal begrenzter Hemmung von Zytokinfunktionen und machen auch hier neue, spezifische und selektive Angriffspunkte (z. B. auf der Ebene der Rezeptor- oder Signaltransduktion) besonders erfolgversprechend. Dabei spielen wahrscheinlich auch genetische Polymorphismen in der Zytokinproduktion und -antwort eine Rolle. Das Erkenntnisinteresse liegt im Verständnis pathophysiologischer Prozesse der Zytokinantwort, die potentiell therapeutisch beeinflusst werden kann. Wichtige Entwicklungen in den letzten Jahren waren die Entschlüsselung der Zytokinrezeptor-abhängigen Signalmoleküle bzw. Signalwege. Das immer noch rudimentäre Verständnis der Aktivierung der Signalkaskaden, die nach Bindung des Liganden an den Rezeptor ausgelöst werden, reicht von der Identifizierung und Aktivierung von Proteinkinasen und Phosphatasen, über Signaltransduktionsmoleküle bis hin zu den DNA-bindenden Transkriptionsfaktoren.

Der SFB hat sich als Schwerpunkt Zytokin-Rezeptoren und die Zytokinrezeptor-abhängigen

Signalmoleküle als Zielstrukturen für therapeutische Beeinflussung der Zytokinwirkung gesetzt. Die mittelfristigen Ziele des SFBs sind die Identifizierung von Rezeptormolekülen und Signalpeptiden als Targetmoleküle für therapeutische Beeinflussung, positive wie negative, der Zytokinwirkung durch entweder natürliche Peptide oder durch chemisch hergestellt spezifische Inhibitoren. Langfristig ist der klinische Einsatz dieser identifizierten Inhibitoren bzw. Stimulation dieser Zielstrukturen geplant.

Der SFB befindet sich im elften Jahr der Förderung und endet am 31.12.2011.

Forschungsprojekte

Zytokine als Regulatoren der Anaphylatoxinwirkung

■ Projektleitung: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.)

Die Rolle von TPO und MPL bei angeborenen Störungen der Hämatopoese

■ Projektleitung: Ballmaier, Matthias (Dr. rer. nat.), Welte, Karl H. (Prof. Dr. med.)

Die Rolle von Zytokinen der IL-12 Familie in der Keratinozyten-T-Zell Interaktionen bei Ekzemkrankheiten

■ Projektleitung: Wittmann, Miriam (Prof. Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.)

Stabilisierung von mRNAs durch den p38 MAP-Kinase Signalweg: Identifizierung und funktionelle Charakterisierung von beteiligten Proteinen

■ Projektleitung: Holtmann, Helmut (Prof. Dr. rer. nat.)

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

■ Projektleitung: Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.), Eder, Matthias (Prof. Dr. med.)

Der Einfluss von Sphingosin-1-Phosphat auf die Steuerung von Komponenten der Lymphozytenmigration bei physiologischer und autoreaktiver Immunantwort

■ Projektleitung: Pabst, Oliver (Prof. Dr. rer. nat.), Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet.)

Die Rolle von IFN- β bei Entzündlichen Krankheiten: EAE als Modellsystem

■ Projektleitung: Weiß, Siegfried (Dr. rer. nat.)

MPL-Rezeptorexpression zur Regeneration hämatopoetischer Stammzellen und der Megakaryopoese

■ Projektleitung: Modlich, Ute (Dr. med. vet.), Meyer, Johann (Dr. rer. nat.), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.)

Die Signaltransduktionswege von c-Kit und verwandten Tyrosinkinasen: mRNA-Export und Hämatopoese

■ Projektleitung: Tamura-Niemann, Teruko (Prof. Dr. med. vet.)

Mechanismen der antitumoralen und antiviralen Aktivität von IRF-1

■ Projektleitung: Kröger, Andrea (Dr. rer. nat.), Hauser, Hansjörg (Dr. rer. nat.)

gp130-abhängige Akute Phase Reaktion: Innovative Therapieansätze zur Prävention atherosklerotischer Gefäßerkrankungen

■ Projektleitung: Schieffer, Bernhard (Prof. Dr. med.)

Die Rolle des KSHV/HHV8 K15 Proteins bei der Induktion inflammatorischer Zytokine und des NF κ B Signalwegs

■ Projektleitung: Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.)

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

■ Projektleitung: Gaestel, Matthias (Prof. Dr. rer. nat.), Kotlyarov, Alexey (Dr. med.)

Modulation der Zytokinexpression und Zytokin-gesteuerten Genexpression

■ Projektleitung: Nourbakhsh, Mahtab (PD Dr. rer. nat.), Frank, Ronald (Dr. rer. nat.)

Rolle von Growth-Differentiation Factor-15 und TAB1 nach Myokardinfarkt: Upstream-Regulatoren, Interaktionspartner und Downstream-Targets

■ Projektleitung: Wollert, Kai (Univ. Prof. Dr. med.)

Die Rolle des p14 Adaptorproteins in der Zytokin-Rezeptor-Signaltransduktion und Hämatopoese

■ Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.)

Rolle der Protein Kinase C (PKC)-Isoformen auf die TGF- β /Glukose vermittelte Signaltransduktion und Apoptose in Podozyten

■ Projektleitung: Schiffer, Mario (PD Dr. med.), Haller, Hermann (Prof. Dr. med.)

Molekulare Ursachen und funktionelle Auswirkungen der TNF-Toleranz

■ Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.)

Verwaltung

■ Projektleitung: Welte, Karl H. (Prof. Dr. med.)

Identifizierung von differenziell regulierten Genen mittels DNA microarrays

■ Projektleitung: Kracht, Michael (Prof. Dr. med.), Gaestel, Matthias (Prof. Dr. rer. nat.)

Sonderforschungsbereich 587:

Immunreaktionen der Lunge bei Infektion und Allergie

- **Sprecher:** Prof. Dr. Gesine Hansen
- **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Jens Hohlfeld

Tel.: 0511 / 532-9840,9139 • E-Mail: SFB587@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/sfb587.html

Beim lebensnotwendigen ständigen Gasaustausch mit Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe nimmt die Lunge gleichzeitig mikrobielle Erreger, Allergene und Schadstoffe auf. Die große Kontaktfläche als Barriere zur Außenwelt ist u. a. durch verschiedene Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems geschützt. Die dramatische Zunahme allergischer Erkrankungen wie dem Asthma bronchiale sowie die pathophysiologischen Mechanismen von Infektion bzw. Infektionsabwehr ist erst in Ansätzen verstanden. Da die Kenntnis der Pathophysiologie die Grundlage für eine rationale Therapie und Prophylaxe darstellt, sind die normalen und fehlgeleiteten Immunreaktionen bei Infektionen und Allergien der Lunge die zentralen Fragestellungen in diesem Sonderforschungsbereich.

Im Projektbereich A stehen verschiedene Bakterien mit Lungentropismus wie *Streptococcus suis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobakterium tuberculosis*, *Chlamydia pneumoniae* und Viren wie das respiratorische Synzytialvirus, das Cytomegalovirus, Influenza A-Viren und das SARS-Coronavirus im Vordergrund. Mit modernen molekularbiologischen Methoden wird in Zellkulturen und in Tierversuchen die Regulation und der Einfluss verschiedener Stoffwechselwege und virulenz assoziierter Faktoren untersucht, die den Lungentropismus und die Infektiosität bestimmen.

Im Projektbereich B stehen die Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems und ihre Rolle bei allergischen Reaktionen der Lunge im Vordergrund. Die immer besser verstandenen Funktionen von Subtypen von dendritischen Zellen und Lymphozyten werden in ihrer Bedeutung bei Infektionen und Allergieentstehung in der Lunge und den drainierenden Lymphknoten untersucht. Ein Charakteristikum dieses SFB ist die eingesetzte Methodenvielfalt, die an isolierten Erregern, Zellkulturen, im Tiermodell an Labornagern und veterinärmedizinisch relevanten Spezies bis zu Untersuchungen an Probanden und an Asthma erkrankten Patienten unter hoch standardisierten Bedingungen erfolgt und somit Fragestellungen translational bearbeitet.

Das gemeinsame Ziel des SFB ist es, ein besseres Verständnis der Pathobiologie von Infektionen und Allergien der Lunge zu erarbeiten, um damit neuartige und verbesserte Prophylaxe- und Therapieoptionen zu entwickeln.

Die luftleitenden Abschnitte der Lunge (Trachea, Bronchien) und der Bereich des Gasaustausches (Alveolen) haben einen für die Atmung wichtigen Wandaufbau, der aber gleichzeitig vor eingeatmeten Erregern und Allergenen schützen und protektive Immunantworten auslösen soll. Eine Fehlsteuerung kann allergische Reaktionen wie Asthma bronchiale auslösen. Zur Bearbeitung dieser klinisch komplexen, aber wichtigen Thematik haben sich verschiedene international ausgewiesene Arbeitsgruppen im Raum Hannover zum SFB 587 zusammengeschlossen: Die Medizinische Hochschule Hannover (MHH), die Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover (TiHo), das Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM), das Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung (HZI), und das kürzlich gemeinsam mit der MHH gegründete Institut für experimentelle und klinische Infektionsforschung (TWINCORE) in unmittelbarer Nähe zur MHH.

Der SFB 587 wurde im März 2009 begutachtet und die 3. Förderperiode wurde für vier Jahre ab dem 1. Juli 2009 von den Gremien der Deutschen Forschungsgemeinschaft genehmigt. Bereits im Oktober konnte ein weiteres Teilprojekt (B16 - Prof. Kabesch) zur Asthmagenetik im SFB starten. Im Februar 2010 wurde der Projektantrag von Prof. Seifert (Pharmakologie, B17) und im Februar 2011 der gemeinsame Antrag von Prof. Thum (IFB) und Prof. Ochs (Anatomie,

TP B18) bewilligt. Ein weiterer Antrag befindet sich zur Zeit noch in der Begutachtung. Ebenso wird derzeit über die Verlängerung der Nachwuchsgruppe von Frau Dr. Anna-Maria Dittrich entschieden.

Forschungsprojekte

Teilbereich A: Interaktionen von Mikroorganismen mit Zellen der Lunge A1 Interaktionen mit Zellen der Lunge A1 Das Fusionsprotein des respiratorischen Synzytialvirus und seine Wechselwirkung mit respiratorischen Epithelzellen

■ Projektleitung: Herrler, Georg (Prof. Dr. rer. nat.), Virologie, TiHo

A5 Pathomechanismen von Streptococcus suis im Respirationstrakt

■ Projektleitung: Valentin-Weigand, Peter (Prof. Dr. med. vet.), Mikrobiologie, TiHo Goethe, Ralph (PD Dr. med. vet.), Mikrobiologie, TiHo

A9 Funktionelle Charakterisierung neuer Determinanten für die Kolonisation, Invasion und Persistenz von Pseudomonas aeruginosa im Respirationstrakt

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.), Päd. Pneumologie und Neonatologie, MHH

A11 Die Bedeutung der mykobakteriellen Arginin- und Laktatverwertung sowie der Acetatgärung für Wachstum und Persistenz von Mycobacterium tuberculosis in der Lunge

■ Projektleitung: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.), Med. Mikrobiologie, MHH

A12 Charakterisierung pulmonaler Infektabwehrmechanismen bei chronischen Lungenerkrankungen

■ Projektleitung: Maus, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Pneumologie, MHH, Welte, Tobias (Prof. Dr. med.), Pneumologie, MHH

A13 Mechanismen der Latenz und der Reaktivierung von Cytomegalovirus in der Lunge

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.), Virologie, MHH

A16 Die Rolle des Komplementsystems bei der Chlamydien-Pneumonie im Mausmodell

■ Projektleitung: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.), Medizinische Mikrobiologie, MHH

Teilbereich B: Zellen und Mediatoren bei Abwehrreaktionen der Lunge B3 Die Bedeutung homöostatischer Chemokinrezeptoren bei der Wanderung von Immunzellen durch den Respirationstrakt und bei infektiösen Erkrankungen der Bronchien und der Lunge

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet.), Immunologie, MHH

B4 Neuroimmune Interaktion im chronischen Asthma

■ Projektleitung: Braun, Armin (PD Dr. rer. nat.), Immunologie und Allergologie, ITEM

B5 Dendritische Zellen in der Lunge als Regulatoren der immunologischen Balance bei Allergie und Infektion

■ Projektleitung: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.), Klinische Immunologie, MHH

B8 Die Interaktion zwischen allergischer Entzündungsreaktion und pulmonalem Surfactant-System beim Asthma bronchiale

■ Projektleitung: Hohlfeld, Jens (Prof. Dr. med.), Pneumologie, MHH und ITEM

B9 Zelluläre Beeinflussung der allergischen Entzündung beim Asthma

■ Projektleitung: Krug, Norbert (Prof. Dr. med.), Immunologie/ Allergologie u. Klin. Inhalation, ITEM

B10 Analyse der molekularen Zusammenhänge zwischen den C5aR-Fc γ R Aktivierungswegen in der Steuerung von Entzündungsprozessen der Lunge

■ Projektleitung: Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.), Klin. Immunologie, MHH

B12 Untersuchungen zur Immunregulation bei akuter und chron. CD4+ T-Zell-vermittelter Erkrankung der Lunge

■ Projektleitung: Bruder, Dunja (Dr. rer. nat.), Immunregulation, HZI

B14 Entstehung, Aufrechterhaltung und Verlust von Toleranz gegenüber Allergenen beim Asthma bronchiale

■ Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.), Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie, MHH

B15 Untersuchung der Rolle regulatorischer Immunzellen in der allergischen Immunantwort der Lunge

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr. med.), Infektionimmunologie, Twincore

B16 Die Rolle von ORMDL Genen und Genveränderungen bei der Immunantwort der Lunge und der Entstehung von Asthma

■ Projektleitung: Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.), Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie, MHH

B17 Rolle des Histamin H4-Rezeptors in der Pathogenese des Asthma bronchiale

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.), Pharmakologie, MHH

N01 Polysensibilisierung - Ansätze im Mausmodell zum besseren Verständnis

■ Projektleitung: Dittrich, Anna-Maria (Dr. med.), Nachwuchsgruppe, MHH

Z2 Lungenfunktionsmessungen

■ Projektleitung: Hoymann, Heinz-Gerd (Dr. rer. nat), Immunologie, ITEM Braun, Armin (Pd. Dr. rer. nat.), Immunologie, ITEM

Z1 Zentrale Aufgaben des Sonderforschungsbereichs

■ Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.), Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie, MHH

Sonderforschungsbereich 599:

Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen

- **Sprecher:** Prof. Prof. h.c. Dr. Thomas Lenarz
- **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr.-Ing. habil. Dr.-Ing. E.h. Dr. h.c. Friedrich Wilhelm Bach
Prof. Dr. Ingo Nolte

Tel.: 0511 / 532-3026 • E-Mail: mueller.regina@mh-hannover.de • www.mhh-hno.de/sfb599/

Der Sonderforschungsbereich 599 ist ein interdisziplinärer Forschungsverbund der Medizinischen Hochschule Hannover, der Leibniz Universität Hannover, der Tierärztlichen Hochschule Hannover, des Laser Zentrums Hannover e.V., der Technischen Universität Braunschweig sowie des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung in Braunschweig. Der seit dem Jahr 2003 bestehende und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderte Forschungsverbund widmet sich der Grundlagenforschung für zukunftsfähige medizinische Implantate.

Gegenstand der Forschung sind aktuelle Fragestellungen medizinischer Implantate aus den Bereichen Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Orthopädie, Unfallchirurgie, Zahnheilkunde und Kardiochirurgie. Dabei konzentriert sich der SFB 599 auf metallische und keramische Werkstoffe und widmet sich - auch projektübergreifend - in besonderem Maße den Aspekten Biokompatibilität, Biofunktionalität und Biointegration.

Wesentliches Merkmal des SFB 599 ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Materialwissenschaften, Naturwissenschaften, Fertigungstechnik, Zellbiologie, Humanmedizin und Tiermedizin, die sich in der thematischen Vielfalt der beteiligten Institute widerspiegelt. Auf diese Weise wurden in den ersten beiden Förderperioden eine Vielzahl innovativer Methoden und Verfahren für die Materialherstellung und -bearbeitung, die Simulation und Prüfung sowie die Testung in vitro und in vivo entwickelt. Die bisher erzielten Ergebnisse sind sehr vielversprechend und können in einzelnen Bereichen bereits bald zu klinischen Studien führen.

Das Konzept, Magnesiumlegierungen als resorbierbare Implantate einzusetzen, hat sich als sehr aussichtsreich erwiesen. Durch die Wahl der Legierungszusammensetzung und die Oberflächenbearbeitung und ggf. eine Oberflächenbeschichtung lässt sich das Degradationsverhalten abhängig vom Einsatzgebiet gezielt steuern.

Aussichtsreiche klinische Anwendungen sind z.B. ein Nasennebenhöhlenstent (R1), Herzstützgeflechte und Aortenspannen (R7) sowie Osteosyntheseplatten und -schrauben (R6). Biokompatibilitätstest zeigen im Allgemeinen eine gute Verträglichkeit des Magnesiumwerkstoffs, insbesondere, wenn die Degradation langsam verläuft.

Bei den Dauerimplantaten wurden Mittelohrprothesen (D1), elektrisch stimulierende Hörimplantate (insbesondere Mittelhirnimplantate) (D2), Knieprothesen (D4), Hüftimplantate (D6), Dentalabutments (D8) und steifigkeitsvariable Osteosynthesysteme (D10) betrachtet. Bei den Mittelohrprothesen (D1) wurden erhebliche Fortschritte erzielt in Hinblick auf eine Funktionalisierung der Kontaktfläche zum Knochenrest des Stapes mit dem Wachstumsfaktor BMP2 sowie in Hinblick auf ein Local-Drug-Delivery eines Antibiotikums. Ferner wurde ein mechanisches Modell des Mittelohres erstellt, das eine Simulation der Schalleitungseigenschaften ermöglicht. Bei den elektrisch stimulierten Hörimplantaten (D2) steht die Elektroden-Nervenschnittstelle im Vordergrund. Hier konnte der Nachweis erbracht werden, dass durch eine physikalische Mikrostrukturierung der Oberfläche von Elektrodenmaterialien sowie durch eine chemische oder biologische Funktionalisierung das Anwachsen von Fibroblasten stark zurückgedrängt werden kann, das Anwachsen von Nervenzellen jedoch nicht behindert wird. Für Knieimplantate (D4) ist es durch den Einsatz eines innovativen 5-achsigen Schleifverfahrens unter Verwendung torischer Schleifstifte gelungen, eine Präzisionsbearbeitung für Keramiken zu

realisieren, die eine Knieprothese auf Basis einer Keramik-Keramik-Paarung ermöglicht. Auf diese Weise könnten künftig wesentlich verschleißfestere Knieprothesen hergestellt werden. Für Hüftimplantate (D6) wurde unter Einbeziehung von Knochenwachstumsgesetzen ein FE-Modell erstellt, das die Lockerung der Prothese in Abhängigkeit von der Belastung simuliert. Bzgl. der steifigkeitsvariablen Osteosynthese-systeme (D10) wurde eine Osteosyntheseplatte auf Basis einer NiTi-Formgedächtnislegierung entwickelt, die durch Applikation von Wärme oberhalb der Körpertemperatur die Steifigkeit ändert. Es konnte der Nachweis erbracht werden, dass sich dieser Effekt im Körper durch induktive Erwärmung mittels einer Spule realisieren lässt, ohne dass eine nennenswerte Gewebeschädigung auftritt. Ferner wurden in einem eigenen Teilprojekt (D9) neuartige biomimetrische Materialien entwickelt, die dem Perlmutter nachgebildet sind und durch eine hohe Verschleißfestigkeit bei gleichzeitig hoher mechanischer Flexibilität gekennzeichnet sind.

Der SFB 599 wurde im September 2010 von der DFG begutachtet und mit exzellent bewertet. In der 3. Förderperiode 2011 bis 2014 werden die aussichtsreichsten Technologien weiterentwickelt.

Forschungsprojekte

R1 Magnesiumdegradation Entwicklung von biokompatiblen Magnesiumlegierungen und Untersuchung von deren Degradationsverhalten

■ Projektleitung: Bach/Uni-IW, Lenarz/MHH-HNO, Kietzmann/TiHo-PTP

R2 Magnesiumschwämme Magnesiumschwämme als bioresorbierbare Implantate

■ Projektleitung: Bormann/Uni-IW, Hauser/HZI-CMIK, Wriggers/Uni-IKM, Meyer-Lindenberg/TiHo-KkH, Windhagen/MHH-Ortho

R4 Mechanische Bearbeitung Funktionsangepasste Bearbeitung medizinischer Implantate

■ Projektleitung: Denkena/Uni-IFW, Thorey/MHH-Ortho, Meyer-Lindenberg/TiHo-KkH

R6 Degradable Knochenimplantate Optimierung der Knochenregeneration durch stabilitätsgesteuerte Implantatresorption unter Verwendung resorbierbarer Leichtmetalle

■ Projektleitung: Meyer-Lindenberg/TiHo-KkH, Windhagen/MHH-Ortho, S. Besdo/Uni-IKM

R7 Magnesiumstützgeflechte Stabilisierende Magnesiumgeflechte zur Unterstützung von kardiovaskulärem Gewebeersatz im Hochdrucksystem

■ Projektleitung: Haverich/MHH-LEBAO, Bach/Uni-IW

D1 Neue Medizinkeramiken Biomimetische Synthese von Keramiken zum Einsatz als Knochenersatzstoffe in sterilen und kontaminierten Gebieten

■ Projektleitung: P. Behrens/Uni-ACI, Müller/HZI-CMIK, Lenarz/MHH-HNO, S. Besdo/Uni-IKM

D2 Nerven-Elektroden-Interaktion Entwicklung eines Elektrodenarrays für optimierte Nerven-Elektroden-Interaktion

■ Projektleitung: Lenarz/MHH-HNO; Chichkov/LZH, Gross/HZI-RDIF, Menzel/TU Bs-ITC

D4 Keramikimplantate Automatisierte Freiformflächenbearbeitung und Prüfung verschleißbarer Keramikimplantate

■ Projektleitung: Denkena/Uni-IFW, Hurschler/MHH-Ortho

D6 Totalendoprothesendesign Numerische Simulation zum belastungsgerechten Design von Totalendoprothesen und Implantaten

■ Projektleitung: B.-A. Behrens/Uni-IFUM, Stukenborg-Colsman/MHH-Ortho, Nolte/TiHo-KkH

D7 Implantatoberflächen Funktionalisierung von Implantatoberflächen

■ Projektleitung: Windhagen/MHH-Ortho, Menzel/TU Bs-ITC, Gross/HZI-RDIF, Möhwald/Uni-IW

D8 Dentale Implantate Materialoptimierung und Funktionalisierung dentaler Implantat-Abutments

■ Projektleitung: Stiesch/MHH-ZPR, Menzel/ TU Bs-ITC, Hauser/HZI-CMIK, Bach/Uni-IW

D9 Biomimetische Keramiken Herstellung, Bearbeitung und mechanische Prüfung von biomimetischen Keramiken

■ Projektleitung: Menzel/TU Bs-ITC, P. Behrens/Uni-ACI, Denkena/Uni-IFW, Ostermeier/MHH-Ortho

D10 Steifigkeitsvariable Implantate Beeinflussung der Knochenheilung durch steifigkeitsvariable Implantate auf Basis von Formgedächtnislegierungen

■ Projektleitung: Gössling/MHH-UCH, Meier/LZH, Hurschler/MHH-Ortho

T1 Mikrostrukturierte Cochlea-Implantat Elektroden Entwicklung und Herstellung mikrostrukturierter Elektrodenoberflächen zur Reduktion des Bindegewebswachstums auf Cochlea-Implantaten

■ Projektleitung: Stöver/ MHH HNO, Chichkov/LZH

Z1 Verwaltung des Sonderforschungsbereiches

■ Projektleitung: MHH HNO und Uni-ZBM

Sonderforschungsbereich 621: Pathobiologie der intestinalen Mukosa

- **Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Förster
- **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Sebastian Suerbaum

Tel.: 0511 / 532-9721 • E-Mail: foerster.reinhold@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/sfb621.html

Forschungsprofil

Im Mai 2009 hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft einer weiteren Verlängerung des SFB 621 („Pathobiologie der intestinalen Mukosa“) für vier Jahre zugestimmt. Für den gesamten Förderzeitraum wurden für 19 Teilprojekte sowie einem Verwaltungsprojekt insgesamt Mittel in Höhe von 8,2 Millionen Euro bewilligt. Hiermit können die Arbeitsplätze für insgesamt 20 Wissenschaftler, 10 technische Angestellte und eine Verwaltungskraft für die nächsten vier Jahre sichergestellt werden. Zusätzlich wurden von der DFG erfreulicherweise für die laufende Förderperiode erneut Mittel zur Strukturierten Doktorandenausbildung (StrucMed) bewilligt. In diesem Programm erhalten Medizindokoranden die Möglichkeit, im Rahmen einer strukturierten 9monatigen Doktorandenausbildung praktische und theoretische Kenntnisse der molekularen Biomedizinforschung zu erwerben und diese mit einer Dissertation abzuschließen. Seit Beginn des StrucMed-Programms haben bereits 182 Studenten das Forschungssemester erfolgreich durchlaufen. Im Sommer 2010 startete bereits der sechste Jahrgang. 49 Studenten, wovon 14 über den SFB621 finanziert werden, haben im August 2009 ihre Arbeit in den beteiligten Abteilungen begonnen und werden voraussichtlich 2011 das Programm mit einer Dissertation beenden. Im Februar fand das vierte StrucMed Abschluss-Symposium statt, in dem die abgeschlossenen Projekte des Projektzeitraumes 2008/9 vorgestellt und anschließend lebhaft diskutiert wurden.

Im November wurden von der DFG Mittel für ein weiteres Teilprojekt bewilligt. Prof. Evgeni Ponimaskin, der einen Ruf auf eine W2-Professur am Institut für Neurophysiologie der MHH angenommen hat, konnte erfreulicherweise auf Basis seiner Vorarbeiten für den SFB621 gewonnen werden. Er beabsichtigt innerhalb seines neuen Teilprojektes C12 die funktionelle Bedeutung einiger wichtiger Serotoninrezeptoren, u.a. 5-HT1A, 5-HT4 und 5-HT7, für die Modulation neuro-immunologischer Netzwerke im Darm zu untersuchen. Darüber hinaus zielt dieses Projekt auf die Aufklärung molekularer Mechanismen ab, die Wechselwirkungen zwischen Immun- und Nervensystem im Darm unter physiologischen und pathologischen Zuständen regeln und sich somit hervorragend in den SFB integrieren.

Etwa 300.000 Menschen leiden derzeit in Deutschland an chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) wie Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa - Tendenz steigend. Als klassische „Zivilisationskrankheiten“ können CED die Lebensqualität Betroffener massiv beeinträchtigen und in schweren Fällen die operative Entfernung ganzer Darmabschnitte notwendig machen. Wie genau diese Darmentzündungen entstehen, und insbesondere welche Rolle das Immunsystem dabei spielt, ist jedoch immer noch weitgehend ungeklärt. CED und andere schwere Erkrankungen des Darms besser verstehen und damit effektiver behandeln zu können - das ist seit 2001 das Ziel des Sonderforschungsbereiches (SFB) 621. Wissenschaftler der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), der Tierärztlichen Hochschule Hannover (TiHo) und des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig untersuchen gemeinsam die hochkomplexen Prozesse, die zu krankhaften Veränderungen des Darms führen. Seit 2001 haben die Forscher des SFB 621 zahlreiche wichtige neue Erkenntnisse gewonnen, wie es der Schleimhaut des Darms gelingt, diesen schwierigen Balanceakt zu vollbringen. So konnten unter anderem molekulare „Schlüssel“ identifiziert werden, die die normale Funktion des Verdauungstraktes gewährleisten, und deren Deregulation mit Entzündung einhergeht.

Ziel dieses Sonderforschungsbereichs ist es auch, weiterhin die Ursachen aufzuklären, die zu Störungen des balancierten Gleichgewichts der physiologischen Funktionen des Darms führen und somit ursächlich an der Entstehung von Erkrankungen dieses Organs beteiligt sind. Daraus ergeben sich drei Schwerpunktbereiche der Forschung, denen sich Forschergruppen aus der Medizinischen Hochschule Hannover, der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover und dem Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung zugewandt haben:

Im Projektbereich A, Mukosales Immunsystem, werden die zellulären und molekularen Grundlagen untersucht, auf denen die immunologischen Prozesse im Darms basieren, und analysiert, wie deren Fehlsteuerung zu Autoimmun- und Infektionskrankheiten führt. Im Projektbereich B, Mikrobielle Interaktionen, wird erforscht, wie die Interaktion von bakteriellen Erregern mit dem Darmepithel reguliert ist und welche Auswirkungen dieses auf pathobiologische Prozesse des Darms hat. Im Projektbereich C, Pathophysiologie, werden schließlich die komplexen, die physiologische Funktion sicherstellenden Regelmechanismen des Stofftransports im Darmepithel studiert und untersucht, wie sich deren Störungen auf die Entstehung und Manifestation von Erkrankungen des Darms auswirken.

Weitere Forschungsprojekte

A1. Die Funktion der Chemokine bei der Ausbildung der mukosalen Immunität, der Induktion der oralen Toleranz und der Entstehung der Kolitis

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover

A5. Der Beitrag von B-Zellsubpopulationen zur Darm-assoziierten humoralen Immunität

■ Projektleitung: Weiß, Siegfried (Dr.), Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig

A10. Die Steuerung des Mikromilieu und der Immunantwort im mesenterialen Lymphknoten durch das afferente Lymphsystem aus der Darmwand

■ Projektleitung: Bode, Ulrike (Dr.), Medizinische Hochschule Hannover

A11. Struktur, Organogenese und Funktion von „solitary intestinal lymphoid tissue“

■ Projektleitung: Pabst, Oliver (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover

A12. Die Rolle antimikrobieller Peptide bei der Etablierung und Erhaltung Darmhomöostase

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover

A13. Foxp3+ Tregs in mukosaler Toleranz: Orte der de novo Induktion und Stabilität unter inflammatorischen Bedingungen

■ Projektleitung: Hühn, Jochen (Prof. Dr.), Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig

A14. Untersuchung der Funktion, Spezifität und Migration von gamma-delta T-Zellen und ihre Bedeutung für pathologische Prozesse in der intestinalen Mukosa.

■ Projektleitung: Prinz, Immo (Dr.), Medizinische Hochschule Hannover

A15. Myeloide Suppressor Zellen in der Pathogenese chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen

■ Projektleitung: Greten, Tim (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover

B5. Proinflammatorische Wirkung der Clostridium difficile Toxine A und B

■ Projektleitung: Gerhard, Ralf (Dr., Medizinische Hochschule Hannover)

B7. Bedeutung des Oberflächenproteins S für die Enteropathogenität des Virus der übertragbaren Gastroenteritis (TGEV)

■ Projektleitung: Herrler, Georg (Prof. Dr.), Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

B8. Molekulare Grundlagen der Pathogenität von *Helicobacter hepaticus* in murinen Modellen chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover

B9. Charakterisierung der Durchquerung des Darmepithels durch *Yersinia pseudotuberculosis* zu verschiedenen Phasen der Infektion

■ Projektleitung: Dersch, Petra (Prof. Dr.), Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig

C3. 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.), Medizinische Hochschule Hannover

C7. Genetische Modulatoren der Mukoviszidose im Gastrointestinaltrakt

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover

C8. Membrantopologie des Dünndarms in pathologischen und nicht-pathologischen Zuständen

■ Projektleitung: Naim, Hassan Y. (Prof. Dr.), Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

C9. Rolle der PDZ-Adaptorproteine der NHERF Familie in der Regulation intestinaler Salztransport und Barrierefunktionen

■ Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover

C10. Basolaterale Anionenaufnahmemechanismen des intestinalen Epithels: Pathophysiologische Bedeutung bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

■ Projektleitung: Bachmann, Oliver (Dr.), Medizinische Hochschule Hannover

C11. Genetische und immunologische Analyse chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen im Kindesalter

■ Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover

C12. Bedeutung von serotonerger Signale bei der Regulation der neuro-immunologischen Interaktionen im Darm unter physiologischen und pathologischen Bedingungen

■ Projektleitung: Ponimaskin, Evgeni (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover

Z1. Entwicklung, Zucht und Haltung keimfreier Mausstämmen und Durchführung gnotobiotischer Experimente

■ Projektleitung: Hedrich, Hans Jürgen (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Bleich, André (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Dorsch, Martina (Dr.), Medizinische Hochschule Hannover

Z2. Zentrale Aufgaben des Sonderforschungsbereichs

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover

Sonderforschungsbereich SFB 738:

Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate

- **Sprecher:** Prof. Dr. Michael P. Manns
- **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Eva Mischak-Weissinger

Tel.: 0511 / 532-9402 • E-Mail: Al-Dujaili.Sahra@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/sfb738.html

Forschungsprofil

Im Mai 2007 hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft der Einrichtung des SFB 738 „Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate“ zugestimmt. Für den gesamten Bewilligungszeitraum von vier Jahren wurden für 16 Teilprojekte, 2 Serviceprojekte und ein Verwaltungsprojekt insgesamt Mittel in Höhe von 8,6 Millionen Euro bewilligt.

Durch die exzellenten technischen Erfolge der Transplantationsmedizin, einer verbesserten Immunsuppression und Therapie von Infektionen konnte das mittlere Überleben transplantierten Organe deutlich verbessert werden. Dadurch ergeben sich neue Herausforderungen an die Transplantationsmedizin: Das übergreifende Ziel SFB 738 ist die Induktion einer gewebspezifischen Immuntoleranz unter Erhalt der generellen Immunkompetenz gegenüber Infektionen und Tumorentstehung. Im Bereich der soliden Organtransplantation stellt das chronische Transplantatversagen eine immer größer werdende Herausforderung dar. Dieses ist dabei nicht nur immunologisch bedingt, sondern auch durch Infektionen, Rekurrenz der Grunderkrankung und mesenchymale Umbauvorgänge gekennzeichnet. Eines der Hauptprobleme der Blutstammzelltransplantation ist eine Vermeidung einer Graft vs. Host Erkrankung (GvH) unter Erhalt eines Graft vs. Leukämie Effektes (GvL). Daneben sind auch nach Stammzelltransplantationen Infektionen (insbes. auch durch Cytomegalievirus (CMV) ein klinisches Problem, welches eine erhebliche Morbidität der Patienten verursacht. Aufgrund des Organmangels in der Transplantation solider Organe und neuer zell- und molekularbiologischer Möglichkeiten wird das Spektrum der Transplantationsmedizin zukünftig auch im steigenden Maße Zelltransplantationen und konditionierte Transplantate enthalten. Für die Verbesserung von Geweben und Zellen kommen dazu nicht nur bei zugrunde liegenden genetischen Erkrankungen gentherapeutischer Maßnahmen sondern auch alternative Verfahren des Transfers von RNA oder Proteinen zum Einsatz. Der SFB 738 versucht, sich diesen neuen Anforderungen der Transplantationsmedizin zu stellen und seinen Beitrag zu leisten. Die Basis des SFB in der MHH stellen die in mehreren Abteilungen stark vertretenen Immunwissenschaften und das umfangreiche Programm klinischer Transplantationen dar.

Der SFB 738 besteht aus drei Projektbereichen:

- A) Immunität und Toleranz nach Stammzelltransplantation
- B) Determinanten des Langzeitüberlebens solider Organe
- C) Neue Konzepte der molekularen und zellulären Transplantationsmedizin

Die drei Projektbereiche verfolgen bei hoher methodischer und inhaltlicher Verzahnung dabei synergetische Ziele in der Erforschung von Immunität und Toleranz, einer Verbesserung der langfristigen Transplantatfunktionen und der Entwicklung neuer therapeutischer Maßnahmen. Die Umsetzung in der Klinik wird unter anderem auch dadurch gefördert, dass die Mehrheit der teilnehmenden Wissenschaftler aktiv in die Transplantationsprogramme der MHH und die Diagnostik von Transplantatfehlfunktionen involviert ist. Unser vielfältiger Ansatz erlaubt die Untersuchung verschiedener thematischer Aspekte der Toleranzinduktion und der Optimierung der Transplantatfunktion in Tiermodellen und am Menschen.

Projektbereiche und Teilprojekte

Projektbereich A: Immunität und Toleranz bei Stammzelltransplantation

Im Projektbereich A werden zentrale Fragen bei Transplantation hämatopoetischer Stammzellen untersucht. Eines der Schlüsselprobleme ist die spezifische Induktion einer effizienten GvL ohne eine unspezifische Alloreaktivität in Form einer GvH auszulösen. Im vorliegenden SFB Antrag werden verschiedene Ansätze gewählt: Es werden sowohl regulative Einflüsse auf die GvH untersucht, als auch grundlegende Mechanismen und neue molekulare Marker erarbeitet, um GvL von GvH zu separieren. Ein selektives Brechen natürlicher Toleranzmechanismen gegenüber leukämischen Zellen, soll die Entwicklung neuer therapeutischer Interventionen ermöglichen.

Projektbereich B: Determinanten des Langzeitüberlebens solider Organe

Im Projektbereich B werden Toleranzmechanismen nach Transplantation solider Organe untersucht. Ein besonderer Schwerpunkt soll auf regulatorischen T-Zellen (Treg) liegen. Es werden dabei unterschiedliche Aspekte einer Treg-vermittelten dominanten Toleranz am klinischen Material transplantierter Patienten untersucht. Grundlegende immunologische Aspekte regulatorischer T-Zellen in der allospezifischen Immunreaktion werden exemplarisch und kontrolliert in murinen Modellen erforscht. Da Virusreaktivierungen und Neuinfektionen ein übergreifendes Problem in der Transplantationsmedizin darstellen und häufig immunologisch vermittelte Transplantatmalfunktion induzieren, widmet sich ein Projekt der Erforschung CMV-spezifischer Virulenzfaktoren. Zusammengefasst bieten diese Projekte durch neue Erkenntnisse immunregulatorischer Prozesse im transplantierten Organ eine einmalige Möglichkeit, neue tolerogene Therapieverfahren zu entwickeln.

Projektbereich C: Neue Konzepte der molekularen und zellulären Transplantationsmedizin

Im Projektbereich C werden die Grundlagen geschaffen, neue Konzepte der molekularen und zellulären Transplantationsmedizin in angewandte Verfahren weiterzuentwickeln. Dies betrifft neue Konzepte sowohl der Stammzelltransplantation, der Modifikation von Immunzellen als auch der Transplantation differenzierter Zellpopulationen. Letztere (wie z.B. die Gabe von ex vivo generierten Hepatozyten) sollen eine Alternative oder Übergangslösung zur Transplantation solider Organe für ausgesuchte Patienten darstellen. Ferner wird die Bedeutung mesenchymaler Umbauvorgänge in der chronischen Transplantatdysfunktion untersucht. Die drei Projektbereiche verfolgen bei hoher methodischer und inhaltlicher Verzahnung synergistische Ziele: Die Induktion einer gewebsspezifischen Toleranz bei erhaltener Immunantwort gegenüber Pathogenen und Tumoren, die Verbesserung solider und zellulärer Transplantate sowie die Entwicklung neuer molekularer und zellulärer Therapien. Eingebunden in eine der international führenden klinischen Einrichtung stellt sich der SFB 738 zentralen Fragen der modernen Transplantationsmedizin und möchte innovative Lösungen erarbeiten.

Weitere Forschungsprojekte

Untersuchungen zur Transkriptionskontrolle regulatorischer T-Zellen in der allogenen Immunreaktion

■ Projektleitung: Franzke, Anke (Prof.Dr.med.), Bruder, Dunja (Dr.med.)

Proteomics angewandt zur Erforschung der Toleranz und der Pathophysiologie der Graft versus Host Erkrankung nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation.

■ Projektleitung: Mischak-Weissing, Eva (Prof.Dr.med.), Ganser, Arnold (Prof.Dr.med.)

Adoptive T-Zell-Therapie nach T-Zell-Rezeptor-Gen Transfer: Ein Ansatz zur selektiven Durchbrechung körpereigener Toleranz nach allogener, MHC-disparater Blutstammzelltransplantation bei akuter myeloischer Leukämie

■ Projektleitung: Sauer, Martin (PD Dr.med.), Welte, Karl (Prof.Dr.med.)

Mechanismen und Reversion Leukämie-induzierter Toleranz in präklinischen Mausmodellen

■ Projektleitung: Klein, Christoph (Prof.Dr.)

NK-Zellen als regulatorische Effektorzellen bei der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen

■ Projektleitung: Jacobs, Roland (Prof.Dr.med.), Schmidt, Reinhold E.(Prof.Dr.med.)

Lentiviral vector-programmed dendritic cells for enhancement of expansion and engraftment of leukemia-reactive T cells

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof.Dr.med.)

Rolle regulatorischer T-Zellen bei der Entwicklung von donorspezifischen Adaptationsmechanismen nach klinischer Organtransplantation

■ Projektleitung: Schwinzer, Reinhard (Prof.Dr.med.), Klempnauer Jürgen (Prof.Dr.med.)

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

■ Projektleitung: Greten, Tim (Prof.Dr.med.), Wedemeyer, Heiner (Prof.Dr.med.)

T-Zell vermittelte anti-Spender Immunantwort bei klinischen Transplantatempfängern in vivo - Einfluss auf die Entwicklung einer Transplantatarteriosklerose

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (Dr.med.), Haverich, Axel (Prof.Dr.med.)

Antigenspezifische regulatorische T Zellen zur Therapie der allogenen Transplantatabstossung

■ Projektleitung: Jäckel, Elmar (Dr.med.), Manns, Michael P.(Prof. Dr.med.)

Die Raum-Zeit-Verteilung regulatorischer T-Zellen bei der chronischen Organabstoßungsreaktion

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof.Dr.med.)

Polymorphe Glykoproteine der CMV-RL11-Familie - Bedeutung für die CMV-Erkrankung bei Organtransplantierten

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof.Dr.med.)

Gentherapeutische Strategien zur Verbesserung der Hepatozytentransplantation

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

Lentiviral induzierte insertionelle Mutagenese in der Gentherapie von hereditären Lebererkrankungen

■ Projektleitung: Ott, Michael (Prof.Dr.med.), Modlich, Ute (Dr.med.)

Reversible Zellmodifikation mittels pseudoretroviraler und epi-retroviraler Transduktion

■ Projektleitung: Baum, Christopher (Prof.Dr.med.), Bode, Jürgen (Prof.Dr.med.)

Rekrutierung und Aktivierung mesenchymaler Zellen in Nierentransplantaten

■ Projektleitung: Bock, Oliver (Prof. Dr.), Kreipe, Hans (Prof.Dr.med.), Mengel, Michael (PD Dr.med.)

Regulation der Foxp3 Expression

■ Projektleitung: Hühn, Jochen (Prof. Dr.med.)

Identifikation, molekulare Charakterisierung und Isolation regulatorischer T Zellen

■ Projektleitung: Jäckel, Elmar (Dr.med.), Geffers, Robert (Dr.med.)

Kontrollbiopsieprogramm nach Leber und Nierentransplantation

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr.med.), Manns Michael P. (Prof.Dr.med.), Kreipe, Hans-Heinrich (Prof. Dr.med.)

SFB 738-Sekretariat

- Projektleitung: Manns, Michael P. (Prof.Dr.med.), Al-Dujaili, Sahra

Sonderforschungsbereich Transregio 77:

Leberkrebs - von den molekularen Entstehungsmechanismen bis zur gezielten Therapie

- **Sprecher:** Prof. Dr. Peter Schirmacher, (Universität Heidelberg)
- **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Michael P. Manns
Tel.: 0511 / 532-3305 • E-Mail: manns.michael@mh-hannover.de • www.livercancer.de

Forschungsprofil

Das Leberkarzinom ist weltweit der fünfthäufigste bösartige Tumor und die dritthäufigste tumorbedingte Todesursache. Seine Erforschung und Behandlung wird durch die Einrichtung eines neuen überregionalen Sonderforschungsbereiches vorangetrieben, an dem die Universität Heidelberg, die Medizinische Hochschule Hannover (MHH), das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) und das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) beteiligt sind. Die Federführung liegt bei der Medizinischen Fakultät Heidelberg. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) fördert seit Januar 2010 den Transregio-Sonderforschungsbereich „Leberkrebs - von den molekularen Entstehungsmechanismen bis zur gezielten Therapie“ für zunächst vier Jahre.

Weitere Forschungsprojekte

Regulation of Hepatic Carcinogen-metabolizing UGT1A Genes and HCC Development in the Humanized UGT1A-SNP Mouse

- Projektleitung: Strassburg, Christian (Prof.Dr.), Manns, Michael P. (Prof.Dr.)

Role of c-myc in Chronic Liver Injury and Hepatocarcinogenesis

- Projektleitung: Vogel, Arndt (PD Dr.)

Functional consequences of Altered microRNA Expression Induced by Histone Deacetylation in Hepatocellular Carcinoma

- Projektleitung: Skawran, Britta (Dr.), Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.)

RNAi Screening for Synthetic Lethalties and Treatment Response Modifiers of Targeted Therapies in Hepatocellular Carcinoma

- Projektleitung: Zender, Lars (Prof. Dr.), Geffers, Robert (Dr.)

Centrosome regulation Control via SCF Ubiquitin Ligases as a Pathophysiological Factor in Hepatocarcinogenesis

- Projektleitung: Malek, Nisar (Prof.Dr.)

Evaluation of Apoptosis Biomarkers that determine the Chemosensitivity of Hepatocellular carcinoma and the early identification on non-responders to anticancer therapy

- Projektleitung: Bantel, Heike (Prof. Dr.), Lehner, Frank (Dr.)

Identification of Molecular Targets for Immune-based therapies in hepatocellular carcinoma

- Projektleitung: Wirth, Thomas (Dr.)

Viroimmunotherapy in HCC: Recruitment and Expansion of Dendritic by Tumor- specific replicating viruses

■ Projektleitung: Kubicka, Stefan (Prof.Dr.), Kühnel, Florian (Dr.)

Epigenetic Profiling of Human Hepatocellular Carcinoma

■ Projektleitung: Kreipe, Hans-Heinrich (Prof. Dr.), Lehmann, Ulrich (Prof. Dr.)

Sonderforschungsbereich 900:

Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle

- **Sprecher:** Prof. Dr. Thomas Schulz
- **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Sebastian Suerbaum

Tel.: 0511 / 532-6736 • E-Mail: sfb900.sekretariat@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/sfb900.html

Forschungsprofil

Der SFB 900 hat am 1. Juli 2010 seine Arbeit aufgenommen. Er beschäftigt sich mit der folgenden Thematik:

Vom jüngsten Lebensalter an ist der Mensch von vielen Mikroorganismen besiedelt, welche Mechanismen entwickelt haben, ihre Präsenz in unterschiedlichen Habitaten im menschlichen Körper über die gesamte Lebensdauer des Wirts aufrecht zu erhalten. Die Beziehung zwischen Mensch und persistierenden Mikroorganismen kann symbiotischer Natur sein - etwa im Fall einer Einbeziehung der intestinalen Bakterienflora in Stoffwechselprozesse oder der durch kolonisierende Bakterien und Viren geprägten Reifung des Immunsystems. Auf der anderen Seite kann die Besiedlung des Wirts durch persistierende Mikroorganismen zu Erkrankung und Tod führen, wenn bestimmte mikrobielle Eigenschaften Krankheitsprozesse auslösen oder durch genetisch bedingte bzw. erworbene Schwächen des Wirts eine stabile Koexistenz mit normalerweise harmlosen Mikroben entweder nicht etabliert werden kann oder im Laufe des Lebens in einen pathogenen Verlauf übergeht. Weltweit stellen chronische Infektionen durch HIV, HCV, Mycobacterium tuberculosis oder Helicobacter pylori u. a. eine wichtige Ursache für potentiell vermeidbare Erkrankungen und Tod dar.

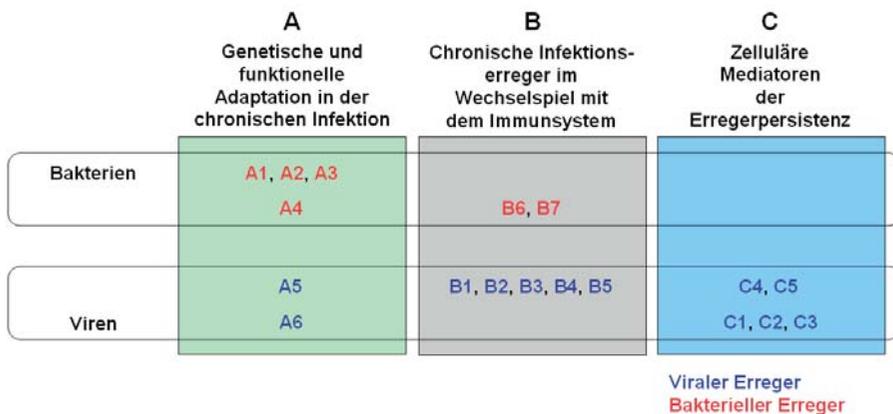
Ferner haben die Fortschritte der modernen Medizin auf dem Gebiet des Organersatzes und die gestiegene Lebenserwartung von Patienten mit genetisch bedingten Abwehrdefekten eine steigende Anzahl iatrogen immunsupprimierter oder anderweitig immunkompromittierter Personen zur Folge. Damit zusammenhängend nimmt die Bedeutung von opportunistischen Infektionen zu, von denen viele durch persistierende, im Immunkompetenten weitgehend harmlose Erreger verursacht werden. Die Rolle der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) als national und international anerkanntes Zentrum für Transplantation und regenerative Medizin, sowie als Zentrum für die Aufklärung und Behandlung von Immundefekten von Erwachsenen und Kindern, beinhaltet deshalb, dass chronische Infektionen mit Erregern, die bei einer Abwehrschwäche des Wirts einen Einfluss auf die Lebenserwartung haben, im Zentrum unserer Infektionsforschung stehen. Dazu kommen Erreger, welche selber die Ursache für Transplantation und Immunsuppression bzw. für maligne Erkrankungen darstellen (HBV, HCV, HIV, KSHV/HHV8, H. pylori). Die MHH hat deshalb die Infektionsbiologie zu einem ihrer drei designierten Forschungsschwerpunkte gemacht. Angesichts der klinischen Probleme, welche durch chronische Infektionen hervorgerufen werden, wird es langfristig notwendig sein, neue therapeutische Ansatzpunkte zu identifizieren, um die Lebenserwartung und -qualität vieler unserer Patienten verbessern zu können.

Wir wollen deshalb die grundlegenden Mechanismen besser verstehen, die für die Etablierung oder Aufrechterhaltung einer chronischen Infektion notwendig sind. Diesem langfristigen Ziel dient der hier beantragte Sonderforschungsbereich. Durch die Zusammenarbeit von 17 Teilprojekten soll an verschiedenen Beispielen von chronisch persistierenden Mikroorganismen verstanden werden,

- (i) wie sich chronische Infektionserreger im infizierten Wirt etablieren,
- (ii) wie sie es schaffen, durch fortlaufende Adaptation ihres Genoms oder Modulation ihrer Genexpression langfristig im infizierten Wirt zu persistieren, und
- (iii) welche Möglichkeiten ihnen zur Verfügung stehen, den Abwehrmechanismen des Wirts zu entkommen bzw. welche dieser Abwehrmechanismen essentiell für die Verhinderung oder Eindämmung einer Infektionen mit diesen Erregern sind.

Im Projektbereich A soll die Frage bearbeitet werden, auf welche Weise die genetische Variabilität mancher Mikroorganismen zur Etablierung und Erhaltung ihrer Persistenz beiträgt. Hierbei wird die im Z1-Projekt zur Verfügung stehende Technologie der Hochdurchsatzsequenzierung zum Einsatz kommen, und es sollen die funktionellen Auswirkungen mikrobieller Variabilität für Mikroorganismus und Wirt untersucht werden. Im Projektbereich B geht es um das Wechselspiel zwischen chronischen Infektionserregern und dem Immunsystem. Im Zentrum stehen hier zum einen die Mechanismen der in vivo-Ausbreitung persistierender Viren, zum anderen die Frage, wie Bakterien und Viren das angeborene und erworbene Immunsystem unterlaufen bzw. für ihre Zwecke manipulieren. In diesem Projektbereich werden moderne bildgebende Verfahren, einschließlich 2-Photonen-Mikroskopie, in vielen Projekten eingesetzt. Im Projektbereich C sollen zelluläre Faktoren untersucht werden, welche eine Schlüsselrolle bei der Persistenz verschiedener Viren spielen. Die zu behandelnden Aspekte umfassen die Manipulation der zellulären Genexpression während der Latenz, den intrazellulären Transport und Kerneintritt von viralen Kapsiden oder Replikationsvorstufen, die Rolle des Glykoms bei der Virusausbreitung und neue zelluläre Restriktionspunkte, welche im Normalfall die Persistenz eines Virus eindämmen. Die drei Projektbereiche sind methodisch und inhaltlich verzahnt und verfolgen synergistische Ziele: die Aufklärung von Abläufen und biologischen Mechanismen, welche es einem Erreger ermöglichen, langfristig in einem infizierten Wirt zu persistieren und welche langfristig als Angriffspunkte für neue Ansätze zur therapeutischen Intervention liefern könnten.

Integration von Projekten zu Bakterien und Viren über gemeinsame immunologische Fragestellungen



Tab.1: Überblick über die in den verschiedenen Themenbereichen des SFB900 bearbeiteten Projekte. Details finden sich auf der SFB900-Website.

Forschungsprojekte

A1. Genom- und Populationsdynamik während der chronischen *Helicobacter pylori* Infektion

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.)

A2. Die chronischen Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* bei der Mukoviszidose: Mikroevolution des Erregers und genetische Disposition des Wirts.

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med.)

A3: Signaltransduktion von c-di-GMP in Pseudomonas aeruginosa

■ Projektleitung: Häussler, Susanne (Prof. Dr. med.)

A4: Mechanismen der Wirts-Bakterien Homöostase des Darmepithels

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.)

A5: Bedeutung der Hepatitis C Virus Quasispezies- Entwicklung für die Chronifizierung der HCV-Infektion

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.), Wölk, Benno (Dr. med.)

A6: Interaktion des Hepatitis C Virus mit Lipoproteinen und deren Rolle für die Infektion und Viruspersistenz

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.)

B1: Visualisierung von Herpesvirus-Infektionen und der Immunantwort sowie deren Modulation

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet.), Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.)

B2: Kontrolle der chronischen MCMV Infektion durch Interferone

■ Projektleitung: Hauser, Hansjörg (Dr. rer. nat.), Cicin-Sain, Luka (Dr. med.)

B3: Herpesvirale Modulation der angeborenen Immunantwort

■ Projektleitung: Brinkmann, Melanie (Dr. rer. nat.)

B4: Aufbau und Erhalt der T-zellimmunität während der Invasion und Latenz von HSV1

■ Projektleitung: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.)

B5: Evolution des Hepatitis C-Virus (HCV)-spezifischen T-Zellrezeptor-Repertoires im Kontext heterologer Immunität: Bedeutung für den Verlauf der akuten HCV-Infektion und für die HCV-Impfstoffentwicklung

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (Dr. med.)

B6: Mechanismen der Modulation der angeborenen Immunantwort durch Helicobacter Spezies

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.)

B7: Mechanismen der Toleranz und Immunität in der mykobakteriellen Infektion

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr. med.)

C1: Die Funktion zellulärer BET Proteine bei der Etablierung und Erhaltung der Latenz von Hammaherpesviren

■ Projektleitung: Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.)

C2: Die Etablierung persistierender Herpes-Simplex-Infektionen in Ganglien des peripheren Nervensystems

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.)

C4: Der Einfluss der virus-produzierenden Zelle auf die HIV-Glykosylierung und Interaktion mit Immunzellen

■ Projektleitung: Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr. rer. nat.), Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.)

C5: Klinisch, genetische und funktionelle Charakterisierung der Grundlagen chronischer Virusinfektionen beim Menschen

■ Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.)

Assoziiertes Projekt: Mechanismen der Zytoplasmassage und Integration einfacher und komplexer Retroviren

■ Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.), Schambach, Axel (Dr.med., Dr. rer. nat.)

Graduiertenkolleg 1441:

Regulation der allergischen Entzündung in Lunge und Haut

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Thomas Werfel

■ **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Jens Hohlfeld

Tel.: 0511 / 532-5092 • E-Mail: werfel.thomas@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/grk1441.html

Profil

Allergische Erkrankungen stellen aufgrund ihrer ansteigenden Häufigkeit, ihrer individuell gravierenden Verläufe und Folgen, aber auch wegen ihrer Chronizität ein ernsthaftes Gesundheitsproblem dar. Die Erforschung allergischer Erkrankungen erfordert ein interdisziplinäres Vorgehen, da unterschiedliche Endorgane, insbesondere die Atemwege und die Haut mit organspezifischen Phänotypen betroffen werden.

An der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) werden allergologische Fragestellungen zu Erkrankungen in Lunge und Haut von einer Reihe von Arbeitsgruppen erfolgreich seit vielen Jahren bearbeitet und in bestehenden Sonderforschungsbereichen (SFB) - insbesondere im SFB 566 und der SFB 587 - oder in Projekten der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) im Normalverfahren gefördert.

Das Graduiertenkolleg (GRK) 1441 startete im Oktober 2006 mit zunächst acht Teilprojekten (Prof. Behrens, MHH, PD Dr. Braun, Fraunhofer ITEM, Prof. Hansen, MHH, Prof. Hohlfeld, Fraunhofer ITEM, Dr. Stephan, MHH, Prof. Welte, MHH, Prof. Werfel und Prof. Wittmann, beide MHH). Im Laufe des Jahres 2009 kamen drei weitere Teilprojekte (Dr. Dittrich, Prof. Seifert, beide MHH, Prof. Sparwasser, Twincore Institut) sowie in 2010 ein weiteres Teilprojekt (Prof. Kabesch, MHH) hinzu. Das GRK 1441 ergänzt die in Hannover vorhandenen Schwerpunktprogramme im Bereich der wissenschaftlichen Nachwuchsförderung (internationale MD/PhD-Programme, andere Graduiertenkollegs, die strukturierte Doktorandenausbildung) und ist in das Gesamtkonzept unter dem Dach der Hannover Biomedical Research School (HBRS) integriert. Die HBRS koordiniert die internationalen wissenschaftlichen Nachwuchsprogramme an der MHH. Das spezifische Studienprogramm des GRK 1441 zum Thema „Allergische Entzündung“ wird in englischer Sprache angeboten und ist für die Teilnehmer anderer Nachwuchsprogramme an der HBRS offen.

Status in 2010

Im wissenschaftlichen Programm werden Projekte für Doktoranden angeboten, die auf die Aufdeckung von entzündlichen Mechanismen bei allergischen Reaktionen im peripheren Gewebe zielen. Der Schwerpunkt der Projekte liegt in Fragestellungen zur Regulation und Modulation peripherer zellulärer Gewebsreaktionen, die dort durch Gewebeeinfiltrierende T-Zellen, Antigen-präsentierende Zellen (APC) oder Mastzellen initiiert werden und in der Interaktion dieser Zellen mit Epithelzellen. Speziell durch die Fokussierung auf zum Teil gleiche Effektorzellen (APC, T-Zellen, Mastzellen) und auf die beiden Krankheitsbilder (in den meisten Projekten) allergisches Asthma bronchiale und atopische Dermatitis ergeben sich bei unterschiedlichen experimentellen Modellen zwischen den Einzelprojektteilnehmern im GRK vielfältige Kooperations- und Interaktionsmöglichkeiten. Die Verknüpfung des GRK mit anderen Programmen der HBRS auf der Ebene des Studienprogramms erleichtert den Kollegiaten auch den Aufbau von zusätzlichen gezielten wissenschaftlichen Kooperationen zu anderen Arbeitsgruppen in Hannover und zu Arbeitsgruppen der Referenten des Gastwissenschaftlerprogramms.

Studienprogramm / Aktivitäten 2010:

Die Mitglieder des GRK 1441 nahmen am umfangreichen Studienprogramm (teilweise mehr als 300 Stunden) teil, das gemeinsam mit der HBRS angeboten wurde. In den wöchentlichen Laborseminaren der einzelnen Arbeitsgruppen berichteten sie über die Fortschritte ihrer Projekte, in regelmäßig stattfindenden „Journal Club“-Seminaren wurden aktuelle Artikel aus Fachzeitschriften besprochen. Daneben veranstaltete das GRK 1441 praktische Kurse zu klinischen Themen sowie Vorlesungen mit Gastrednern (u. a. Prof. Dr. Diana Dudziak, Erlangen, Prof. Dr. Claus Erb, Boehringer Ingelheim, Dr. Nico Adams, Cambridge, UK, Dr. Frieke Kuper, Zeist, Niederlande) im Rahmen des Akademischen Abends der MHH-Abteilung Immunologie oder bei Kooperationsveranstaltungen. Es gab für die Mitglieder viele Gelegenheiten zur aktiven Teilnahme an nationalen und internationalen Kongressen und Fachveranstaltungen. Weiterhin veranstaltete das GRK 1441 einen zweitägigen Workshop zur Projektpräsentation.

Forschungsprojekte

Spezifische Antigenapplikation in Subpopulationen dendritischer Zellen zur Toleranzinduktion gegen inhalative Antigene

■ Projektleitung: Betreuer: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.), MHH, Abteilung Klinische Immunologie und Rheumatologie, Doktorand: Jayendra Kumar Krishnaswamy

Neue Strategien der Immunmodulation für die Behandlung des allergischen Asthma

■ Projektleitung: Betreuer: Braun, Armin (Priv.-Doz. Dr. rer. nat.), Fraunhofer ITEM, Abteilung Immunologie und Allergologie, Doktorandinnen: Saskia Knothe (Dr. rer. nat.), Promotion: 05/2010; Vanessa Mutschler

Polysensibilisierung und Interaktion von Haut und Lunge im Mausmodell der allergischen Dermatitis

■ Projektleitung: Betreuer: Dittrich, Anna-Maria (Dr. med.), MHH, Nachwuchsforschergruppe SFB 587; Doktorandin: Subhashree Mahapatra

Die Rolle der kostimulatorischen Moleküle CD27 und CD30 bei allergischem Asthma

■ Projektleitung: Betreuer: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.), MHH, Abteilung Kinderheilkunde, Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie; Doktoranden: Ann-Kathrin Behrendt; Kathleen Kühne

Bedeutung des Lungenkollektins Surfactant Protein A und D für die Toll-Like-Rezeptor-Agonisten-modulierte allergische Entzündung

■ Projektleitung: Betreuer: Hohlfeld, Jens (Prof. Dr. med.), Fraunhofer ITEM, Abteilung Klinische Atemwegsforschung; Doktoranden: Carla Winkler (Dr. rer. nat.), Promotion: 06/2010; Hauke Carstens

TLR Kaskade- Polymorphismen und Prädisposition für atopische Erkrankungen

■ Projektleitung: Betreuer: Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.), MHH, Abteilung Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie; Doktorand: Ramesh Pandey

Analyse von Histamin H1-, H2- und H4-Rezeptoren bei humanen eosinophilen Granulozyten

■ Projektleitung: Betreuer: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.), MHH, Abteilung Pharmakologie; Doktorand: Till Reher

Die Rolle von Untergruppen von dendritischen Zellen bei der Reduktion der Entzündung bei allergischem Asthma bronchiale

■ Projektleitung: Betreuer: Sparwasser, Tim (Prof. Dr. med.), TWINCORE Institut für Infektionsimmunologie; Doktorandin: Christina Kleinert

Ausdruck und Funktion von Prolin-spezifischen Peptidasen im allergischen Asthma

■ Projektleitung: Betreuer: Welte, Tobias (Prof. Dr. med.), MHH, Abteilung Pneumologie; Doktorandin: Carolin Pilzner; Duc Dung Le

Autoallergische T-Zell-Antworten bei der atopischen Dermatitis

■ Projektleitung: Betreuer: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), MHH, Abteilung Immundermatologie und experimentelle Allergologie; Doktoranden: Hari Balaji; Susanne Hradetzky

Bedeutung der Keratinozyten für die Entwicklung und Chronifizierung allergisch-ekzematöser Hauterkrankungen

■ Projektleitung: Betreuer: Wittmann, Miriam (Prof. Dr. med.), MHH, Abteilung Dermatologie, Allergologie und Venerologie, zurzeit Universität Leeds, UK; Doktoranden: Verena Kopfnagel (Dr. rer. nat.), Promotion: 07/2010; Jenny Seltmann

IRTG 1273:**Strategien menschlicher Krankheitserreger zur Etablierung akuter und chronischer Infektionen****■ Sprecher: Prof. Dr. Sebastian Suerbaum**

Tel.: 0511 / 532-6769 • E-Mail: suerbaum.sebastian@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/4587.html

Das Internationale Graduiertenkolleg 1273 "Strategien menschlicher Krankheitserreger zur Etablierung akuter und chronischer Infektionen" der Medizinischen Hochschule Hannover und des Karolinska Instituts, Stockholm, in Zusammenarbeit mit dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung und dem Swedish Institute for Infectious Disease Control besteht seit September 2006.

Das Hauptziel des Programms ist es, Nachwuchsforscherinnen und -forschern aus Deutschland und Schweden die Gelegenheit zu geben, im sich schnell verändernden Gebiet der Infektionsbiologie der menschlichen mikrobiellen Krankheitserreger in einer wissenschaftlich anregenden und international kompetitiven Umgebung zu promovieren. Das Kernelement des Programms ist ein gemeinsames Forschungsprogramm, das sich auf die Frage konzentriert, wie menschliche mikrobielle Krankheitserreger akute oder chronische Infektionen hervorrufen und wie der Wirtsorganismus auf persistierende Infektionen reagiert. Mehrere thematische Brennpunkte wurden mit dem Ziel ausgewählt, die Graduierten mit dem breiten Spektrum moderner Infektionsforschung vertraut zu machen und das breite Kompetenzspektrum des an den drei Institutionen vorhandenen Lehrkörpers zu nutzen. Gemeinsame Forschungsziele auf dem Gebiet der bakteriellen Infektionen, der Virus- und Parasiteninfektionen werden in insgesamt 25 Doktorarbeiten (14 in Deutschland und 11 in Schweden) verfolgt. Zusätzlich ist ein interdisziplinäres gemeinsames Studienprogramm aufgestellt worden, das von der etablierten Infrastruktur für Graduiertenkollegs profitiert, die sowohl an der MHH (Hannover Biomedical Research School, Center for Infection Biology) als auch am Karolinska-Institut (MTC Postgraduate Programme in Infection Biology) zur Verfügung steht. Es ist ein essentieller Teil des Programms, dass die Graduierten einen Teil ihrer Doktorandenzeit in den Laboren der schwedischen Partner am Karolinska Institut verbringen.

Aktueller Status

Das IRTG 1273 wird seit September 2006 durch die DFG finanziert. Die für die Laufzeit von 2006 bis 2010 zur Verfügung gestellten Mittel betragen 2,2 Mio. EUR. Nach einer erfolgreichen Begutachtung im September 2010 wurde eine Verlängerung für weitere 4,5 Jahre ab März 2011 durch die DFG genehmigt. Die Finanzierung umfasst die Stipendien, eine Koordinatorin auf Teilzeitbasis, Verbrauchsmittel und Mittel für Marketing, Reisen, Einladungen von Gastwissenschaftlern etc.

Im Jahr 2010 haben 14 Promovierende in Deutschland an dem ersten Durchgang des Programms teilgenommen (11 Frauen und 3 Männer, 14 Deutsche). 10 Graduierte der ersten Generation haben im Jahre 2010 das Graduiertenkolleg mit der Promotion abgeschlossen. Ferner werden zwei Ambassador-Stipendien für Graduierte am Karolinska-Institut in Stockholm durch die Medizinische Hochschule Hannover und das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung finanziert. Außerdem werden 9 schwedische Graduierte, die Mitglieder des IRTG 1273 sind, durch Mittel des Karolinska-Instituts finanziert.

Im Rahmen des zweiten Durchgangs des Programms haben im Jahr 2010 14 Doktoranden (11 Frauen und 3 Männer, 11 Deutsche, 2 Däninnen und ein Malaysier) als Vollmitglieder sowie ein assoziiertes Mitglied (weiblich, deutsch) teilgenommen.

Im Oktober 2010 fand eine Summer School in Timmendorfer Strand mit allen Graduierten der ersten Generation, ausgewählten Graduierten der ersten Generation und Projektleitern statt.

Forschungsprojekte

Role of the hypervariable regions of the hepatitis C virus for immune recognition and viral fitness

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.); Betreuer: Stipendiatin: Bankwitz, Dorothea (w, M. Mol. L. Sc., Deutschland)

Immunomodulatory effects of Helicobacter infection and gastrointestinal colonization by other bacteria: the role of TRAF6 and ubiquitylation

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Betreuer: Stipendiatin: Coombs, Nina (w, Dipl.-Biol., Deutschland)

NOD2-mediated activation of intestinal epithelial cells

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Betreuer: Stipendiatin: Dürr, Claudia (w, Dipl.-Biol., Deutschland)

Role of msrA and tpx in resistance of Mycobacterium tuberculosis to oxidative burst

■ Projektleitung: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Betreuer: Stipendiatin: Horst, Sarah (w, Dipl.-Biotechnol., Deutschland)

Effector-protein dependent signaling pathways and host responses in chlamydial persistence

■ Projektleitung: Klos, Andras (Prof. Dr. med.); Betreuer: Stipendiatin: Janik, Katrin (w, Dipl.-Biol., Deutschland)

Functional characterization of pathogen-induced regulatory T cells in chronic inflammation

■ Projektleitung: Wehland, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat.)/Bruder, Dunja (PD Dr. rer. nat.)/Geffers, Robert (Dr. rer. nat.); Betreuer: Stipendiat: Jeron, Andreas (w, Dipl.-Biotechnol., Deutschland)

Genetic adaption of H. pylori to the host individual

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Betreuer: Stipendiatin: Kennemann, Lynn (w, Dipl.- Mol. Med. Univ., Deutschland)

Analysis of signal transduction events induced by pathogenic bacteria upon interaction with host cells: Comparative phosphoproteome analyses of the infected host cell

■ Projektleitung: Wehland, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat.)/Jänsch, Lothar (Dr. rer. nat.); Betreuer: Stipendiat: König, Sebastian (m, Dipl.-Biotechnol., Deutschland)

Intercellular communication in Pseudomonas aeruginosa

■ Projektleitung: Wehland, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat.)/Häußler, Susanne (Prof. Dr. med.); Betreuer: Stipendiat: Müsken, Mathias (m, Dipl.-Biotechnol., Deutschland)

Characterization of immune cells from HCV infected patients to improve vaccine design

■ Projektleitung: Guzmán, Carlos (Prof. Dr. med.); Betreuer: Stipendiatin: Riese, Peggy (w, Dipl.-Biol., Deutschland)

Role of the LANA-1 protein of Kaposi's sarcoma herpesvirus/human herpesvirus 8 (KSHV/HHV8) in latent persistency by controlling the turnover of associated nuclear proteins

■ Projektleitung: Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.); Betreuer: Stipendiatin: Santag, Susann (w, M. Mol. L. Sc., Deutschland)

Analysis of the mechanisms underlying the lethal synergism between viral and bacterial infections - role of Toll like receptors (TLR), especially TLR7

■ Projektleitung: Wehland, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat.)/Gunzer, Matthias (Prof. Dr. rer. nat.); Betreuer: Stipendiatin: Stegemann, Sabine (w, Dipl.-Biol., Deutschland)

The role of TRAIL in interferon alpha-mediated clearance of HCV in patients with acute and chronic hepatitis C

■ Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr. med.)/Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.); Betreuer: Stipendiatin: Stegmann, Kerstin (w, M. Mol. Biotechnol., Deutschland)

Exploitation of intact immune functions for Salmonella infections and dissemination

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet.)/Pabst, Oliver (Prof. Dr. rer. nat.); Betreuer: Stipendiatin: Voedisch, Sabrina (w, Dipl.-Biol., Deutschland)

Characterization of mechanisms mediating energy taxis of Helicobacter species

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Betreuer: Stipendiatin: Behrens, Wiebke (w, B. Sc. Biologie, Deutschland)

Impact of environmental and bacterial signals on the establishment and recalcitrance of Pseudomonas aeruginosa biofilms

■ Projektleitung: Häußler, Susanne (Prof. Dr. med.); Betreuer: Stipendiatin: Blanka, Andrea (w, Dipl.-Chem., Deutschland)

Molecular mechanisms of resistance to oxidative and nitrosative stress in Mycobacterium tuberculosis and Salmonella typhimurium: characterization of the mutant x and the thioredoxins B and C

■ Projektleitung: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Betreuer: Stipendiatin: Denkelt, Luisa (w, Dipl.-Biol., Deutschland)

Identification of immune modulators acting on NK and NKT cells which affect hepatocytes infection by the HCV virus

■ Projektleitung: Guzmán, Carlos (Prof. Dr. med.); Betreuer: Stipendiatin: Drüppel, Katharina (w, M.Sc., Deutschland) bis 30.06.2010

Chlamydial virulence factors related to the complement system and culture conditions

■ Projektleitung: Klos, Andras (Prof. Dr. med.); Betreuer: Stipendiat: Dutow, Pavel (m, Dipl.-Biol., Deutschland)

The role of TLR signalling in dendritic cell and macrophage-mediated host defence against pneumococcal infection

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr. med.); Betreuer: Stipendiation: Fisch, Nicole (w, Dipl.-Biol., Deutschland)

In vivo and in vitro correlates of hepatitis C virus replication

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.); Betreuer: Stipendiatin: Frentzen, Anne (w, M. Sc. Biomedical Sciences, Deutschland)

The role of Brd2 and other cellular nuclear kinases in LANA-1 and EBNA-1 mediated episomal replicaton and latency

■ Projektleitung: Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.); Betreuer: Stipendiatin: Gupta, Saumya (w, M. Sc. Biomedical Sciences, Indien)

Role of GPR15 in HIV and SIV cell tropism and apoptosis induction

■ Projektleitung: Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr. rer. nat.); Betreuer: Stipendiatin: Kiene, Miriam (w, M. Sc. Biomedical Sciences, Deutschland)

Mechanisms generating allelic diversity during chronic infection

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Betreuer: Stipendiatin: Krebes, Juliane (w, Dipl.-Humanbiol., Deutschland)

Spatiotemporal dynamics of acute and chronic Salmonella infection in mice

■ Projektleitung: Pabst, Oliver (Prof. Dr. rer. nat.); Betreuer: Stipendiat: Lim, Chee Han (m, M. Sc. Immunology, Malaysia)

Effects of type I interferons on human NK cells: Relevance for hepatitis C virus infection

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.); Betreuer: Stipendiat: Lunemann, Sebastian (m, Dipl.-Biol., Germany)

Environmental control of virulence by members of the SlyA/RovA regular family

■ Projektleitung: Dersch, Petra (Prof. Dr. rer. nat.); Betreuer: Stipendiatin: Mendonca, Chriselle (w, M. Sc. Medical Microbiology, Indien)

Molecular mechanisms of NK cell cytotoxicity: Analysis of activated receptor signaling

■ Projektleitung: Jänsch, Lothar (Dr. rer. nat.); Betreuer: Stipendiatin: Scheiter, Maxi (w, M. Sc. Biology, Deutschland)

Determinants of host specificity of Campylobacter species in colonisation and disease

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Betreuer: Gripp, Eugenia (w, Dipl.-Biol., Deutschland)

BMBF-Kompetenznetz

Hepatitis

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Michael P. Manns

■ **stellvertr. Sprecher:** Dr. Markus Cornberg

Tel.: 0511 / 532-6819 • E-Mail: cornberg.markus@mh-hannover.de • www.kompetenznetz-hepatitis.de/

Forschungsprofil

Das Kompetenznetz Hepatitis (Hep-Net) ist eines der Kompetenznetze in der Medizin, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert werden. Die Förderung für das Hep-Net endete 2010. Seit 2010 wird das Hep-Net durch Mittel der Deutschen Leberstiftung fortgeführt. Die virusbedingte Leberentzündung (Hepatitis) ist eine der weltweit häufigsten Infektionskrankheiten. In Deutschland sind annähernd eine Million Menschen an einer chronischen Virushepatitis erkrankt, verursacht durch die Viren B, C und D. Sie schädigen die Leber und führen zu einer schwellenden Entzündung. Das Organ baut sich in narbiges Bindegewebe um (Leberzirrhose) und kann ohne Behandlung schließlich versagen. Eine weitere Gefahr: Es entsteht Leberkrebs - das Hepatozelluläre Karzinom (HCC). Das Hep-Net unterstützt die bundesweite Erforschung von Leberentzündungen durch Viren (Hepatitis) und entwickelt einheitliche Diagnose- und Therapiestandards. Auch epidemiologische Daten werden gesammelt. Neben den Forschern an Unikliniken sind Krankenhäuser, niedergelassene Ärzte und Patienten-Selbsthilfegruppen eingebunden um sowohl eine horizontale als auch vertikale Vernetzung zu erreichen. Horizontale Vernetzung: Es ist gelungen, die circa 120 namhaften Experten für Virushepatitis aus 25 Universitäten Deutschlands in einem horizontalen Netzwerk zu vereinen und arbeitsgruppen-übergreifende, interdisziplinäre Forschungsvorhaben zu planen und durchzuführen. Die Forschungsprojekte des Hep-Net wurden thematisch orientierten Projektbereichen zugeordnet, die jeweils von einem Projektleiter koordiniert wurden. Ziel dabei war, redundante Fragestellungen innerhalb mehrerer Teilprojekte eines Forschungsgebietes, z.B. zur Genetik, zu vermeiden, Kommunikation und (personellen) Austausch zwischen den Teilprojekten zu verbessern und gemeinsame Publikationen in wissenschaftlichen Journalen zu erreichen. Forschungsschwerpunkte der Grundlagenprojekte waren die Untersuchung genetischer und immunologischer Aspekte der Erkrankungen, die Untersuchung der Progressions- und Resistenzentwicklung sowie neuer Therapiestrategien in Zellkultur- und Tiermodellen. Weitere Projekte im Hep-Net beschäftigten sich mit der Qualitätssicherung in der Diagnostik sowie Fragen zur Epidemiologie und zu Public Health. Darüber hinaus wurden die „Infrastrukturprojekte“ (core facilities) konsolidiert, die allen klinischen und Grundlagenprojekten zur Verfügung standen, um die horizontale Vernetzung zu verbessern. Dazu gehörten z.B. die zentrale IT-Unit in München und die Biomaterialbanken in Essen und Köln. Hauptziel der geförderten Forschungsprojekte im Hep-Net ist die Verbesserung der Diagnose und der Therapie der chronischen Virushepatitiden B und C. Vertikale Vernetzung: Ein weiteres genauso wichtiges Ziel ist die vertikale Vernetzung durch eine Zusammenarbeit zwischen den Universitäten, nicht-universitären Kliniken, niedergelassene Ärzten bis hin zu den Patienten. Ziel der Vernetzung ist es einheitliche Diagnostikrichtlinien und Therapierichtlinien für die Hepatitis zu schaffen. Es ist gelungen sowohl für die histologische Diagnose als auch die Therapie in Zusammenarbeit mit den Fachgesellschaften Konsensuskonferenzen durchzuführen und Leitlinien zu erstellen.

Highlights aus der Arbeit des Kompetenznetz Hepatitis

Hep-Net Study House: Für die Durchführung klinischer Studien wurde unter Leitung von Herrn Professor Dr. S. Zeuzem und Herrn Professor Dr. M. P. Manns das Hep-Net „Study-House“ etabliert. Das „Study-House“ bietet eine biomet-

rische Beratung für alle Netzpartner an und hat Richtlinien erarbeitet, anhand derer eingereichte Studienprotokolle nach wissenschaftlichen und biometrischen Gesichtspunkten begutachtet und als „Hep-Net gefördert“ oder „Hep-Net geprüft“ in das Studienregister des Hep-Net aufgenommen werden können. Für die Begutachtung neuer Studien wurde ein Expertengremium bestimmt. An der Begutachtung und Betreuung klinischer Studien waren auch die Biometrikerin des Hep-Net Studienhauses, Frau Prof. Dr. E. Herrmann sowie die Hep-Net Zentrale beratend beteiligt. Aufgrund neuer Medikamentenentwicklungen und zukünftiger Perspektiven (spezifische Enzymhemmer, immunologische und molekularbiologische Therapieverfahren) wurden und werden viele groß angelegte klinische Studien benötigt um diese neuen Therapiemöglichkeiten zu analysieren. Für diese klinische Forschung sind gut organisierte multizentrische Strukturen notwendig, um im internationalen Vergleich bestehen zu können. Deshalb war die Konsolidierung des deutschen Studienhauses für klinische Studien der akuten und chronischen Virushepatitis eines der Hauptziele von Hep-Net. Verschiedene Studien (vor allem Phase III, IV und Therapieoptimierungsstudien, TOS) zu bisher verfügbaren Medikamenten für die Hepatitis C (akute Infektion, Verbesserung der Verträglichkeit, Patienten mit fehlendem virologischen Ansprechen, Viruskinetik der ersten Wochen, Behandlungsschemata, extrahepatitischen Manifestationen) und Hepatitis B (spezielle Indikatoren für chronisch infizierte Patienten, z.B. post-transplantal, Koinfektionen, Mutanten, extrahepatitischen Manifestationen) waren und sind weiterhin geplant. Die geschaffene Infrastruktur für klinische Prüfungen soll je nach Verfügbarkeit neuer spezieller Medikamente die Organisation von Phase I-III Studien ermöglichen.

Hep-Net und sein Studienhaus sollten ein wichtiger Partner der pharmazeutischen Industrie werden und bleiben, um in Hep-Net-Zentren Patienten für deren nationale und internationale Studien zu gewinnen. Als Voraussetzungen für die teilnehmenden Zentren an den klinischen Studien gelten die vorherige Teilnahme an internationalen multizentrischen Phase I-III Studien oder die erfolgreiche Durchführung von „investigator-initiated“ Studien, Erfahrung mit und strikte Einhaltung der ICH/CPMP Richtlinien „Good Clinical Practice“, spezialisierte hepatologische Ambulanz und Kliniken mit einem lokalen Netzwerk. Dadurch können innerhalb kurzer Zeiten eine ausreichende Anzahl von Patienten rekrutiert werden sowie eine Transparenz von laufenden klinischen Studien erreicht werden. Durch die Struktur des Hep-Net Study-House ist es gelungen, eigene Therapiestudien als Sponsor durchzuführen. Dafür wurden Drittmittel von Pharmafirmen eingeworben. Insgesamt konnten bislang über 20 Studien im Studienhaus durchgeführt werden.

Die durchgeführten Studien zur Therapie der Hepatitis B und D Ko-Infektion (HIDIT-I und II) sind z.B. die bislang weltweit größten Studien für diese besonders gefährdete Patientengruppe. Durch das Hep-Net Studienhaus anerkannte Studien werden in einem Hepatitis-Studienregister auf der Internetseite des Hep-Nets vorgestellt. Dieses Studienregister soll erweitert werden, auch im Hinblick auf internationale multizentrische Studien unter deutscher Beteiligung (fakultativ) sowie hinsichtlich eines „Feasibility Registers“ für die Netzpartner des Hep-Net.

Akute Hepatitis C: Eines der wesentlichen Highlights des Hep-Net, das auch weltweit große Beachtung gefunden hat, ist die Durchführung von klinischen Studien zur akuten Hepatitis C. Die Hep-Net Studien Kohorte von Patienten mit akuter Hepatitis C ist weltweit einzigartig. Eine erste Studie zur akuten Hepatitis C mit dem Ziel der Vermeidung einer Chronifizierung der Infektion wurde bereits vor Beginn des Hep-Net unter Leitung von Prof. Dr. M. P. Manns in einer nationalen Zusammenarbeit von Universitäten, Krankenhäusern und niedergelassenen Ärzten durchgeführt. In der ersten Studie konnten 44 Patienten mit einer akuten Hepatitis C Infektion eingeschlossen werden. Durch die frühzeitige Behandlung mit Standard-Interferon alfa konnte bei 43 Patienten (98%) die Chronifizierung verhindert werden. Nur durch die Kooperation von niedergelassenen Ärzten und Schwerpunktkliniken mit den Universitäten war dieser Erfolg möglich, da die akute Hepatitis C aufgrund oftmals fehlender klinischer Symptome eine selten diagnostizierte Erkrankung darstellt. Ziel des Hep-Net war und ist es, die Aufmerksamkeit aller Ärzte und auch Patienten auf diese Infektionserkrankung zu erhöhen, sodass mehr Patienten mit akuter HCV-Infektion erkannt werden und somit auch mehr Patienten rechtzeitig therapiert werden können. Im Rahmen des Hep-Net konnte diese erste deutschlandweite Kohorte von Patienten mit akuter Hepatitis C durch die „German Hep-Net Acute Hepatitis C Study Group“ im Langzeitverlauf

beobachtet werden. Außerdem wurde eine Folgestudie zur frühen Behandlung der akuten Hepatitis C-Infektion mit pegyliertem Interferon alfa-2b für 24 Wochen („Akute HCV II Studie“) durchgeführt, an der wiederum vor allem viele niedergelassene Ärzte und Schwerpunktkliniken teilnahmen. In dieser Folgestudie des Hep-Net konnten in kürzerer Rekrutierungszeit mehr als doppelt so viele Patienten in mehr als doppelt so vielen Zentren frühzeitig behandelt werden. Der Erfolg der Therapie mit pegyliertem Interferon war mit 89 % wiederum beeindruckend und international wegweisend. Die Studien wurden hochrangig u.a. im New England Journal of Medicine sowie in Hepatology veröffentlicht. Aktuell werden in der neuesten Studie des Hep-Net unter Leitung zweier Studienzentralen in Hannover und München zur akuten Hepatitis C („Akute HCV III Studie“) weitere dringende Fragestellungen, wie z.B. der richtige Zeitpunkt des Therapiestarts, behandelt. Diese Studie wird wegweisend sein, wie man letztendlich bei der akuten HCV-Infektion vorgehen soll. Die Studienrekrutierung wurde 2010 beendet. Die finalen Ergebnisse werden 2011 erwartet.

Hepatitis Delta: Eine chronische Hepatitis Delta-Virusinfektion tritt ausschließlich als Koinfektion mit Hepatitis B auf und ist die schlimmste aller Virushepatitisformen mit besonders schneller Entwicklung einer Leberzirrhose. Mit dem Hepatitis Delta-Virus sind weltweit mindestens zehn Millionen Menschen infiziert. In Deutschland sind etwa 10-30.000 Menschen erkrankt, wobei insbesondere Migranten betroffen sind. Aktuell sterben in Deutschland jährlich mehr Menschen an Hepatitis Delta als an AIDS bzw. HIV assoziierten Erkrankungen. Bislang gab es keine etablierte Therapie der chronischen Hepatitis Delta. Einige kleine Studien haben einen Effekt von Interferon alfa zeigen können. Mit Hilfe des des Hep-Net konnte die bislang größte Studie zur Hepatitis Delta abgeschlossen werden. In der multizentrischen Studie hatten sich neben 15 deutschen Zentren auch türkische und griechische Kliniken beteiligt. Die Studienergebnisse belegen den Effekt von Peg-Interferon alfa. Die Studie wurde im New England Journal of Medicine veröffentlicht und ist damit die wichtigste Evidenz für eine Leitlinienempfehlung. Aktuell wird bereits in einer Folgestudie die Wirksamkeit einer längeren Therapiedauer und die Kombination mit Tenofovir untersucht.

S3-Leitlinienerneuerung: Ein weiteres Highlight der Arbeit des Kompetenznetz Hepatitis war die Überarbeitung nationaler Leitlinien. Ein Update-Prozess der S3-Leitlinie zum Management der Hepatitis B Virusinfektionen sowie der Hepatitis C Virusinfektion wurde erfolgreich vom Hep-Net mit koordiniert. Der Leitlinienprozess berücksichtigte alle involvierten Fachgesellschaften in den Bereichen Gastroenterologie, Chirurgie, Viszeralchirurgie, Infektiologie, Virologie, Pathologie und Pädiatrie. Die Geschäftsstelle des Hep-Net stellte das Leitliniensekretariat. Die Publikation der ersten Hepatitis B-Leitlinie erfolgte 2007 die Publikation der Hepatitis C-Leitlinie erfolgte 2010. Die erneute Aktualisierung der Hepatitis B Leitlinie wurde 2010 durchgeführt. Die Konsensuskonferenz der Hepatitis B Leitlinie erfolgte im Juni 2010 während des 7. Hep-Net Symposiums in Hannover. Die Publikation ist in Vorbereitung. Leitlinien sind besonders wichtig, um einheitliche Diagnose- und Therapiemaßnahmen zu erreichen. Sie zeigen dem behandelnden Arzt anhand evidenz-basierter Empfehlungen einen Handlungskorridor auf, wie er Patienten mit Hepatitis B und C diagnostiziert und behandelt, und stellen ein wichtiges Instrument für die vertikale Vernetzung dar.

Nachhaltigkeit

Deutsche Leberstiftung: Das Kompetenznetz Hepatitis ist ein Zusammenschluss von Grundlagenforschern, Klinikern und Patientengruppen mit dem Ziel der Eradikation der Virushepatitiden. Nach Ende der Förderung durch das BMBF bleibt das Netzwerk erhalten; eine autarke Nachhaltigkeit ist das Ziel. Ende 2006 wurde die Deutsche Leberstiftung gegründet, um die Arbeit des Hep-Net nach Auslaufen der Förderung durch das BMBF (2010) langfristig zu sichern.

Neues BMBF HCV Verbundprojekt: Basierend auf dem Zusammenschluss einzelner Grundlagenprojekte im Hep-Net, zusammen mit den Materialbanken des Hep-Net, konnte ein erfolgreicher Antrag für ein HCV-Verbundprojekt beim BMBF gestellt werden. Federführung des Projektes hat Prof. Zeuzem (Frankfurt). Der Zusammenschluss erfolgte im Rahmen einer Ausschreibung des Gesundheitsforschungsprogramms „Forschung für den Menschen“ der Bundesregierung mit dem Titel „Forschungsnetze zu Empfänglichkeit und Resistenz gegenüber Infektionen“. Der unter dem Titel „Host and viral determinants for susceptibility and resistance to hepatitis C virus infection“ eingereichte Projektantrag wird vom

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) jetzt in der zweiten Förderperiode finanziert.

Der Forschungsverbund setzt sich aus folgenden Arbeitsgruppen an sechs Hochschulkliniken zusammen: der Medizinischen Klinik I am Frankfurter Universitätsklinikum (Prof. S. Zeuzem, Prof. C. Sarrazin, PD Dr. Hofmann), der Charité Universitätsmedizin Berlin (Prof. Dr. T. Berg), dem Universitätsklinikum Bonn (Prof. Dr. U. Spengler), dem Universitätsklinikum Essen (Prof. Dr. M. Roggendorf, Dr. Timm), dem Universitätsklinikum Freiburg (Prof. Dr. R. Timme), der Medizinischen Hochschule Hannover (Prof. Dr. H. Wedemeyer, PD Dr. M. Cornberg, Prof. Dr. Michael P. Manns), dem Universitätsklinikum Heidelberg (Prof. Dr. R. Bartenschlager) und dem Klinikum der Ludwigs-Maximilians-Universität München (Prof. Dr. H. Diepolder).

Serviceeinrichtung (Core Unit): Konfokale Lasermikroskopie (Laser Microscopy Facility)

- **Verantwortlich:** Prof. Dr. Dietmar Manstein
- **Ansprechpartner:** Dr. Rudolf Bauerfeind

Tel.: 0511 / 532-3914 • E-Mail: konfokal@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/institute/zellbiologie/ConfocalMicroscopy/Home.htm

Die Serviceeinrichtung für Lasermikroskopie der MHH stellt Ausrüstung und Dienstleistungen für Hochleistungslichtmikroskopie zur Verfügung. Die sieben Mikroskope decken einen breiten Anwendungsbereich ab, von der konventionellen konfokalen Mikroskopie über Fluoreszenzkorrelationsspektroskopie (FCS), FLIM (Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy) und Multiphotonenmikroskopie bis zur automatisierten Lichtmikroskopie. Die Mikroskope sind mit Inkubationseinrichtungen ausgestattet für die Beobachtung lebender Zellen, Gewebe oder Organismen. Zur Vorbereitung der Experimente steht ein Zellkulturlabor mit Sicherheitswerkbänken zur Verfügung. In der gesamten Einrichtung sind S2-Experimente möglich. Computer und Software für die Datenauswertung stehen zur Verfügung. 110 Forscher der MHH und anderer Institutionen haben die Serviceeinrichtung im Jahr 2010 genutzt.

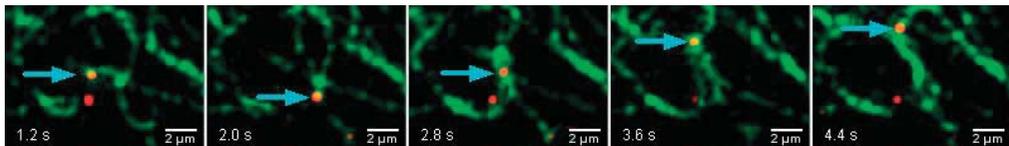


Abb.1: Konfokale Laserscanning-Mikroskopie mit lebenden Zellen. Diese Zellen besitzen ein grün fluoreszierendes Mikrotubulizytoskelett und wurden mit einem rot fluoreszierendem Herpes-Simplex-Virus infiziert. Die Abbildung zeigt Einzelbilder im Abstand von 0,8 Sekunden aus einer Filmsequenz. Rot fluoreszierende Viruspartikel (Pfeil) werden entlang der Mikrotubuli (grün) transportiert. Döhner, Sodeik und Bauerfeind, MHH.

Ausgewählte Publikationen unter Beteiligung der Serviceeinrichtung Konfokale Lasermikroskopie

Abd El Rahman, S., Winter, C., El-Kenawy, A., Neumann, U., and Herrler, G. (2010). Differential sensitivity of well-differentiated avian respiratory epithelial cells to infection by different strains of infectious bronchitis virus. *J Virol* 84, 8949-8952.

Bakocevic, N., Worbs, T., Davalos-Misslitz, A., and Förster, R. (2010). T cell-dendritic cell interaction dynamics during the induction of respiratory tolerance and immunity. *J Immunol* 184, 1317-1327.

Beese, M., Wyss, K., Haubitz, M., and Kirsch, T. (2010). Effect of cAMP derivatives on assembly and maintenance of tight junctions in human umbilical vein endothelial cells. *BMC Cell Biol* 11, 68.

Bode, C., Sensken, S. C., Peest, U., Beutel, G., Thol, F., Levkau, B., Li, Z., Bittman, R., Huang, T., Tolle, M., et al. (2010). Erythrocytes serve as a reservoir for cellular and extracellular sphingosine 1-phosphate. *J Cell Biochem* 109, 1232-1243.

Chen, M., Singh, A., Xiao, F., Dringenberg, U., Wang, J., Engelhardt, R., Yeruva, S., Rubio-Aliaga, I., Nassl, A. M., Kottra, G., et al. (2010).

Gene ablation for PEPT1 in mice abolishes the effects of dipeptides on small intestinal fluid absorption, short-circuit current, and intracellular pH. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 299, G265-274.

Chen, M., Sultan, A., Cinar, A., Yeruva, S., Riederer, B., Singh, A. K., Li, J., Bonhagen, J., Chen, G., Yun, C., et al. (2010). Loss of PDZ-adaptor protein NHERF2 affects membrane localization and cGMP- and [Ca²⁺]- but not cAMP-dependent regulation of Na⁺/H⁺ exchanger 3 in murine intestine. *J Physiol* 588, 5049-5063.

Chennupati, V., Worbs, T., Liu, X., Malinarich, F. H., Schmitz, S., Haas, J. D., Malissen, B., Förster, R., and Prinz, I. (2010). Intra- and intercompartmental movement of gammadelta T cells: intestinal intraepithelial and peripheral gammadelta T cells represent exclusive nonoverlapping populations with distinct migration characteristics. *J Immunol* 185, 5160-5168.

Dangers, M., Kiyan, J., Grote, K., Schieffer, B., Haller, H., and Dumler, I. (2010). Mechanical stress modulates SOCS-1 expression in human vascular smooth muscle cells. *J Vasc Res* 47, 432-440.

- Dolowschiak, T., Chassin, C., Ben Mkaddem, S., Fuchs, T. M., Weiss, S., Vandewalle, A., and Hornef, M. W. (2010). Potentiation of epithelial innate host responses by intercellular communication. *PLoS Pathog* 6, e1001194.
- Fischer, M., Janssen, A. G., and Fahlke, C. (2010). Barttin activates ClC-K channel function by modulating gating. *J Am Soc Nephrol* 21, 1281-1289.
- Grote, K., Schuett, H., Salguero, G., Grothusen, C., Jagielska, J., Drexler, H., Muhlrath, P. F., and Schieffer, B. (2010). Toll-like receptor 2/6 stimulation promotes angiogenesis via GM-CSF as a potential strategy for immune defense and tissue regeneration. *Blood* 115, 2543-2552.
- Haile, L. A., Gamrekelashvili, J., Manns, M. P., Korangy, F., and Gretten, T. F. (2010). CD49d is a new marker for distinct myeloid-derived suppressor cell subpopulations in mice. *J Immunol* 185, 203-210.
- Hoeing, K., Zscheppang, K., Mujahid, S., Murray, S., Volpe, M. V., Dammann, C. E., and Nielsen, H. C. (2010). Presenilin-1 processing of ErbB4 in fetal type II cells is necessary for control of fetal lung maturation. *Biochim Biophys Acta*.
- Hoffmann, A., Dannhauser, P. N., Groos, S., Hinrichsen, L., Curth, U., and Ungewickell, E. J. (2010). A comparison of GFP-tagged clathrin light chains with fluorochromated light chains in vivo and in vitro. *Traffic* 11, 1129-1140.
- Hoffmann, I., Bueter, W., Zscheppang, K., Brinkhaus, M. J., Liese, A., Riemke, S., Dork, T., Dammann, O., and Dammann, C. E. (2010). Neuregulin-1, the fetal endothelium, and brain damage in preterm newborns. *Brain Behav Immun* 24, 784-791.
- Kirsch, T., Woywodt, A., Klose, J., Wyss, K., Beese, M., Erdbruegger, U., Grossheim, M., Haller, H., and Haubitz, M. (2010). Endothelial-derived thrombospondin-1 promotes macrophage recruitment and apoptotic cell clearance. *J Cell Mol Med* 14, 1922-1934.
- Klauschies, F., Gutzkow, T., Hinkelmann, S., von Messling, V., Vaske, B., Herrler, G., and Haas, L. (2010). Viral infectivity and intracellular distribution of matrix (M) protein of canine distemper virus are affected by actin filaments. *Arch Virol* 155, 1503-1508.
- Kotsiari, A., Voss, E. V., Pul, R., Skripuletz, T., Ragancokova, D., Trebst, C., and Stangel, M. (2010). Interferon-beta treatment normalises the inhibitory effect of serum from multiple sclerosis patients on oligodendrocyte progenitor proliferation. *Neurosci Lett* 485, 107-111.
- Menon, M. B., Schwermann, J., Singh, A. K., Franz-Wachtel, M., Pabst, O., Seidler, U., Omary, M. B., Kotlyarov, A., and Gaestel, M. (2010). p38 MAP kinase and MAPKAP kinases MK2/3 cooperatively phosphorylate epithelial keratins. *J Biol Chem* 285, 33242-33251.
- Muth, M., Busche, G., Bock, O., Hussein, K., and Kreipe, H. (2010). Aberrant proplatelet formation in chronic myeloproliferative neoplasms. *Leuk Res* 34, 1424-1429.
- Muth, M., Engelhardt, B. M., Kroger, N., Hussein, K., Schlue, J., Busche, G., Kreipe, H. H., and Bock, O. (2010). Thrombospondin-1 (TSP-1) in primary myelofibrosis (PMF) - a megakaryocyte-derived biomarker which largely discriminates PMF from essential thrombocythemia. *Ann Hematol* 90, 33-40.
- Nothmann, D., Leinenweber, A., Torres-Salazar, D., Kovermann, P., Hotzy, J., Gameiro, A., Grewer, C., and Fahlke, C. (2010). Heterooligomerization of Neuronal Glutamate Transporters. *J Biol Chem* 286, 3935-3943.
- Rai, A., Nothe, H., Tzvetkov, N., Korenbaum, E., and Manstein, D. J. (2010). Dictyostelium dynamin B modulates cytoskeletal structures and membranous organelles. *Cell Mol Life Sci*. [Epub ahead of print].
- Ronkina, N., Menon, M. B., Schwermann, J., Arthur, J. S., Legault, H., Telliez, J. B., Kayyali, U. S., Nebreda, A. R., Kotlyarov, A., and Gaestel, M. (2010). Stress induced gene expression: a direct role for MAPKAP kinases in transcriptional activation of immediate early genes. *Nucleic Acids Res*. [Epub ahead of print].
- Singh, A. K., Manns, M. P., and Seidler, U. (2010). Cytoprotective effects of acidosis via heat shock protein HSP27 against the anticancer drug doxorubicin. *Cell Mol Life Sci*. [Epub ahead of print].
- Syed, E. C., Sharott, A., Moll, C. K., Engel, A. K., and Kral, A. (2010). Effect of sensory stimulation in rat barrel cortex, dorsolateral striatum and on corticostriatal functional connectivity. *Eur J Neurosci* 33, 461-470.
- Tossidou, I., Teng, B., Drobot, L., Meyer-Schwesinger, C., Worthmann, K., Haller, H., and Schiffer, M. (2010). CIN85/RukL is a novel binding partner of nephrin and podocin and mediates slit diaphragm turnover in podocytes. *J Biol Chem* 285, 25285-25295.
- Tossidou, I., Teng, B., Menne, J., Shushakova, N., Park, J. K., Becker, J. U., Modde, F., Leitges, M., Haller, H., and Schiffer, M. (2010). Podocytic PKC-alpha is regulated in murine and human diabetes and mediates nephrin endocytosis. *PLoS One* 5, e10185.
- Vallabhaneni, K. C., Tkachuk, S., Kiyan, Y., Shushakova, N., Haller, H., Dumler, I., and Eden, G. (2010). Urokinase receptor mediates mobilization, migration, and differentiation of mesenchymal stem cells. *Cardiovasc Res*. [Epub ahead of print].
- Yeruva, S., Farkas, K., Hubricht, J., Rode, K., Riederer, B., Bachmann, O., Cinar, A., Rakonczay, Z., Molnar, T., Nagy, F., et al. (2010). Preserved Na(+)/H(+) exchanger isoform 3 expression and localization, but decreased NHE3 function indicate regulatory sodium transport defect in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 16, 1149-1161.

Serviceeinrichtung (Core Unit):

Massenspektrometrie - Proteomics

■ Verantwortlich: Prof. Dr. Andreas Pich

Tel.: 0511 / 532-2808 • E-Mail: pich.andreas@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/3197.html

Die Core Facility Massenspektrometrie - Proteomics ist ein Service-Labor für alle Arbeitsgruppen der MHH. Es stehen neueste MALDI- (ABI5800) und ESI- (QTRAP, Orbitrap) Massenspektrometer zur Verfügung, die in Hinblick auf Schnelligkeit, Empfindlichkeit und Massengenauigkeit extrem leistungsfähig sind und sich damit exzellent für die Protein- und Proteomanalytik eignen. Hochdruckfähige HPLC- und CE-Systeme werden zur Probenvorbereitung verwendet. Mit dieser Ausstattung können folgenden Analysen durchgeführt werden:

- Proteinanalyse

Identifizierung von bekannten und unbekannt Proteinen (Sequenzierung)

Nachweis posttranslatinaler Modifikationen

- Proteomics

Proteomanalysen (> 5000 Proteine einer Zelllinie sind darstellbar)

Quantitative Proteomics (ICPL-, iTRAQ-Methodik)

- targeted Proteomics

Bekannt Proteine und ihre PTMs lassen sich mit selected reaction monitoring-Messungen quantifizieren

- Profiling Analysen

Darstellung und Vergleich von Proteinprofilen zur Biomarker-Identifizierung

- Analyse von Glykanen und Glykolipiden

- Analyse und Quantifizierung niedermolekularer Substanzen

Im Jahr 2010 wurden ca. 800 Proteinanalysen für Arbeitsgruppen der MHH durchgeführt, wobei die Identifizierung von Proteinen am häufigsten vorgenommen wurde. Posttranslationale Modifikationen, wie Phosphorylierungen und Sumoylierungen wurden in einer Reihe von Proteinen nachgewiesen.

Publikationen unter Beteiligung der Serviceeinrichtung massenspektrometrische Proteomanalytik

Oumeraci T, Schmidt B, Wolf T, Zapatka M, Pich A, Brors B, Eils R, Michael Fleischhacker M, Brigitte Schlegelberger B, von Neuhoff N (2010) Bronchoalveolar lavage fluid of lung cancer patients: mapping the uncharted waters using proteomics technology. Lung Cancer- accepted

Müller QM, Zeiser JJ, Dreiocker F; Schäfer M, Pich A, Sinz A (2010) A Universal MALDI Cleavable Cross-Linker for Protein Structure Analysis. Rapid Commun Mass Spectrom -accepted

Strotmeier J, Lee K, Völker AK, Mahrhold S, Zong Y, Zeiser J, Zhou J, Pich A, Bigalke H, Binz T, Rum-mel A, Jin R. (2010) Botulinum neurotoxin serotype D attacks neurons via two carbohydrate-binding sites in a ganglioside-dependent manner. Biochem J. 431: 207-16

Naue N, Fedorov R, Pich A, Manstein DJ, Curth U. (2010) Site-directed mutagenesis of the [chi] subunit of DNA polymerase III and single-stranded DNA-binding protein of E. coli reveals key residues for their interaction. Nucleic Acids Res. 2010 Oct 23. (Epub)

Dahal D, Pich A, Braun HP, Wydra K (2010) Analysis of cell wall proteins regulated in stem of susceptible and resistant tomato genotypes after inoculation with *Ralstonia solanacearum*: A proteomic approach. Plant Mol Biol. 73: 643-58

Luecke N, Neumann D, Templin C, Muetzelburg MV, Just I, Pich A (2010) Secretom analysis of the he-matopoethic progenitor cell line DKmix using LC-MALDI techniques, Manuscript accepted in Rapid Commun Mass Spectrom 24, 561-570

Serviceeinrichtung (Core Unit):

Zellsortierung (Sorter-Lab)

■ **Verantwortlich:** Prof. Dr. Reinhold Förster

■ **Ansprechpartner:** Dr. Matthias Ballmaier

Tel.: 0511 / 532-6731,9588 • E-Mail: sorter-lab@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/sorter-lab.html

Die zentrale Einheit Zellsortierung ist ein Servicelabor für alle Forschungsgruppen an der Medizinischen Hochschule Hannover. Zu ihren Aufgaben zählen die durchflusszytometrische Sortierung von Eukaryonten- und Prokaryontenzellen sowie die Unterstützung bei der Planung und Durchführung durchflusszytometrischer Experimente.

Das Sorterlabor verfügt über drei Hochgeschwindigkeitszellsorter:

- FACSARIA IIu (Becton-Dickinson)

3 Laser (488 nm, 633 nm, 407 nm), 12 Detektoren (10 Fluoreszenzen)

- MoFlo XDP (upgrade) (Beckman-Coulter)

2 Laser (Argon: z.B. 351, 488, 514 nm; Krypton: z.B. 351, 413, 568, 647 nm), 9 Detektoren, (7 Fluoreszenzen)

- MoFlo XDP (Beckman-Coulter)

4 Laser (405 nm, 488 nm, 560 nm, 640 nm), 12 Detektoren (10 Fluoreszenzen)

Alle Sorter sind mit mehreren Lasern ausgestattet, die vielfältige Kombinationen von Fluorochromen für die Markierung von Zellen ermöglichen. Es besteht die Option der gleichzeitigen Sortierung von bis zu 4 verschiedenen Zellpopulationen sowie die Möglichkeiten der Sortierung auf Zellkulturplatten (z.B. Klonierungen) oder auf Objektträgern. Zwei der Sorter sind jeweils mit einer Aerosolabsaugung ausgestattet, die die Sortierung von Eukaryonten- und Prokaryontenzellen bis zur Risikogruppe 2 bzw. gentechnisch veränderte Organismen der Sicherheitsstufe S2 ermöglichen. Im Jahr 2010 wurden ca. 2200 Zellsortierungen für über 70 verschiedene Arbeitsgruppen der MHH durchgeführt (insg. 4360 Sortierstunden).

Publikationen unter Beteiligung der Serviceeinrichtung Zellsortierung:

Bhatnagar N, Hong HS, Krishnaswamy JK, Haghikia A, Behrens GM, Schmidt RE, Jacobs R (2010) Cytokine-activated NK cells inhibit PMN apoptosis and preserve their functional capacity. *Blood* 116:1308-16

Bitzegeio J, Bankwitz D, Hueging K, Haid S, Brohm C, Zeisel MB, Herrmann E, Iken M, Ott M, Baumert TF, Pietschmann T (2010) Adaptation of hepatitis C virus to mouse CD81 permits infection of mouse cells in the absence of human entry factors. *PLoS Pathog* 6:e1000978

Boztug K, Schmidt M, Schwarzer A, Banerjee PP, Díez IA, Dewey RA, Böhm M, Nowrouzi A, Ball CR, Glimm H, Naundorf S, Kühlcke K, Blasczyk R, Kondratenko I, Maródi L, Orange JS, von Kalle C, Klein C (2010) Stem-cell gene therapy for the Wiskott-Aldrich syndrome. *N Engl J Med* 363:1918-27

Chennupati V, Worbs T, Liu X, Malinarich FH, Schmitz S, Haas JD, Malissen B, Förster R, Prinz I (2010) Intra- and intercompartmental movement of gammadelta T cells: intestinal intraepithelial and peripheral gammadelta T cells represent exclusive nonoverlapping

populations with distinct migration characteristics. *J Immunol* 185:5160-8

Dolowschiak T, Chassin C, Ben Mkaddem S, Fuchs TM, Weiss S, Vandewalle A, Hornef MW (2010) Potentiation of epithelial innate host responses by intercellular communication. *PLoS Pathog* 6:e1001194.

Duerr CU, Salzman NH, Dupont A, Szabo A, Normark BH, Normark S, Locksley RM, Mellroth P, Hornef MW (2010) Control of intestinal Nod2-mediated peptidoglycan recognition by epithelium-associated lymphocytes. *Mucosal Immunol* [Epub ahead of print]

Ehlers S, Herbst C, Zimmermann M, Scharn N, Germeshausen M, von Neuhoff N, Zwaan CM, Reinhardt K, Hollink IH, Klusmann JH, Lehrnbecher T, Roettgers S, Stary J, Dworzak M, Welte K, Creutzig U, Reinhardt D (2010) Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) treatment of childhood acute myeloid leukemias that overexpress the differentiation-defective G-CSF receptor isoform IV is associated with a higher incidence of relapse. *J Clin Oncol* 28:2591-7

Grote K, Schuett H, Salguero G, Grothusen C, Jagielska J, Drexler

- H, Mühlradt PF, Schieffer B (2010) Toll-like receptor 2/6 stimulation promotes angiogenesis via GM-CSF as a potential strategy for immune defense and tissue regeneration. *Blood* 115:2543-52
- Hartwig C, Mazzega M, Constabel H, Krishnaswamy JK, Gessner JE, Braun A, Tschernig T, Behrens GM (2010) Fcγ receptor-mediated antigen uptake by lung DC contributes to allergic airway hyper-responsiveness and inflammation. *Eur J Immunol* 40:1284-95
- Heinz N, Schambach A, Galla M, Maetzig T, Baum C, Loew R, Schiedlmeier B (2010) Retroviral and Transposon-Based Tet-Regulated All-In-One Vectors with Reduced Background Expression and Improved Dynamic Range. *Hum Gene Ther [Epub ahead of print]*
- Hong HS, Eberhard JM, Keudel P, Bollmann BA, Ballmaier M, Bhatnagar N, Zielinska-Skowronek M, Schmidt RE, Meyer-Olson D (2010) HIV infection is associated with a preferential decline in less-differentiated CD56dim CD16+ NK cells. *J Virol* 84:1183-88
- Hong HS, Eberhard JM, Keudel P, Bollmann BA, Ahmad F, Ballmaier M, Bhatnagar N, Zielinska-Skowronek M, Schmidt RE, Meyer-Olson D (2010) Phenotypically and functionally distinct subsets contribute to the expansion of CD56-/CD16+ NK cells in HIV infection. *AIDS* 24: 1823-34
- Klusmann JH, Godinho FJ, Heitmann K, Maroz A, Koch ML, Reinhardt D, Orkin SH, Li Z (2010) Developmental stage-specific interplay of GATA1 and IGF signaling in fetal megakaryopoiesis and leukemogenesis. *Genes Dev* 24:1659-72
- Klusmann JH, Li Z, Böhmer K, Maroz A, Koch ML, Emmrich S, Godinho FJ, Orkin SH, Reinhardt D (2010) miR-125b-2 is a potential onco-miR on human chromosome 21 in megakaryoblastic leukemia. *Genes Dev* 24:478-90
- Koestner W, Hapke M, Herbst J, Klein C, Welte K, Fruehauf J, Flatley A, Vignali DA, Hardtke-Wolenski M, Jaeckel E, Blazar BR, Sauer MG (2011) PD-L1 blockade effectively restores strong graft-versus-leukemia effects without graft-versus-host disease after delayed adoptive transfer of T-cell receptor gene-engineered allogeneic CD8+ T cells. *Blood* 117:1030-41
- Kossatz U, Breuhahn K, Wolf B, Hardtke-Wolenski M, Wilkens L, Steinemann D, Singer S, Brass F, Kubicka S, Schlegelberger B, Schirmacher P, Manns MP, Singer JD, Malek NP (2010) The cyclin E regulator cullin 3 prevents mouse hepatic progenitor cells from becoming tumor-initiating cells. *J Clin Invest* 120:3820-33
- Marquardt N, Wilk E, Pokoyski C, Schmidt RE, Jacobs R (2010) Murine CXCR3+CD27bright NK cells resemble the human CD56bright NK-cell population. *Eur J Immunol* 40:1428-39
- Meyer-Olson D, Simons BC, Conrad JA, Smith RM, Barnett L, Lorey SL, Duncan CB, Ramalingam R, Kalams SA (2010) Clonal expansion and TCR-independent differentiation shape the HIV-specific CD8+ effector-memory T cell repertoire in vivo. *Blood* 116: 396-405
- Olmer R, Haase A, Merkert S, Cui W, Palecek J, Ran C, Kirschning A, Scheper T, Glage S, Miller K, Curnow EC, Hayes ES, Martin U (2010) Long term expansion of undifferentiated human iPS and ES cells in suspension culture using a defined medium. *Stem Cell Res* 5:51-64.
- Prajeeth CK, Jirmo AC, Krishnaswamy JK, Ebensen T, Guzman CA, Weiss S, Constabel H, Schmidt RE, Behrens GM (2010) The synthetic TLR2 agonist BPPcysMPEG leads to efficient cross-priming against co-administered and linked antigens. *Eur J Immunol* 40:1272-83
- Rathinasamy A, Czeloth N, Pabst O, Förster R, Bernhardt G (2010) The origin and maturity of dendritic cells determine the pattern of sphingosine 1-phosphate receptors expressed and required for efficient migration. *J Immunol* 185:4072-81
- Ronkina N, Menon MB, Schwermann J, Arthur JS, Legault H, Telliez JB, Kayyali US, Nebreda AR, Kotlyarov A, Gaestel M (2010) Stress induced gene expression: a direct role for MAPKAP kinases in transcriptional activation of immediate early genes. *Nucleic Acids Res [Epub ahead of print]*
- Saran N, Łyszkiwicz M, Pommerencke J, Witzlau K, Vakilzadeh R, Ballmaier M, von Boehmer H, Krueger A (2010). Multiple extrathymic precursors contribute to T cell development with different kinetics. *Blood* 115: 1137-44.
- Schulze zur Wiesch J, Thomssen A, Hartjen P, Lehmann C, Meyer-Olson D, Colberg K, Schmiedel S, Degen O, Lohse A, Mauss S, Rockstroh J, Staszewski S, Khaykin P, Fätkenheuer G, Hauber J, van Lunzen J (2010) Comprehensive Analysis of Frequency and Phenotype of T Regulatory Cells in HIV Infection: CD39 expression on FoxP3+ T regulatory cells in HIV infection correlates with disease progression. *J Virol [Epub ahead of print]*
- Ukena SN, Grosse J, Mischak-Weissinger E, Buchholz S, Stadler M, Ganser A, Franzke A (2011) Acute but not chronic graft-versus-host disease is associated with a reduction of circulating CD4(+)CD25 (high)CD127 (low/-) regulatory T cells. *Ann Hematol* 90:213-8 [Epub 2010]
- Voelkel C, Galla M, Maetzig T, Warlich E, Kuehle J, Zychlinski D, Bode J, Cantz T, Schambach A, Baum C (2010) Protein transduction from retroviral Gag precursors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:7805-10.
- Vosskuhl K, Greten TF, Manns MP, Korangy F, Wedemeyer J (2010) Lipopolysaccharide-mediated mast cell activation induces IFN-γ secretion by NK cells. *J Immunol* 185:119-25
- Wilk E, Witte T, Marquardt N, Hennig C, Hansen G, Schmidt RE, Jacobs R (2010) CD3+CD20+ T cells in peripheral blood: Proper flow cytometry is a prerequisite of exact phenotyping [letter]. *Arthritis Rheum* 62:2563-5
- Zweigerdt, R., Olmer, R., Singh, H., Haverich, A., Martin, U.: Scalable expansion of human pluripotent stem cells in suspension culture. *Nat Protoc* 2010 Dec 21. Manuscript Accepted.

