Medizinische Hochschule
Hannover

Forschungsbericht 2011

Forschungsbericht 2011

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: 0511 / 532 - 6023, Fax: 0511 / 532 - 6024
E-Mail: linke.petra@mh-hannover.de

Gestaltung, Satz Joachim Barke
Digitale Medien, Medizinischen Hochschule Hannover
Telefon: 0511 / 532 - 2963

Herstellung: Digitale Medien, Medizinischen Hochschule Hannover
Telefon: 0511 / 532 - 2963

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/*Animation (*http://www.mh-hannover.de/forschung.html) des Forschungsberichtes 2011 zeigt eine dreidimensionale Schädelrekonstruktion auf Grundlage computertomographischer Datensätze mit Integration eines Face-Scans zur Darstellung der Hautstrukturen. In allen Bereichen der Zahn,- Mund- und Kieferheilkunde stellen digitale, dreidimensionale Datensätze ein wichtiges Instrument bei Diagnostik, Behandlungsplanung und Therapie dar. Sie sind Basis für die Planung komplexer implantatgetragener prothetischer Rekonstruktionen, kieferchirurgischer Eingriffe wie beispielsweise bei Traumata oder Tumorerkrankungen und für kieferorthopädisch-chirurgische Maßnahmen. Das Titelbild/Animation enthält des Weiteren eine Visualisierung der Spannungsverteilung, die bei Kaubelastung innerhalb einer implantatgetragenen Brückenrestauration auftritt. Diese Spannungsanalysen nach der Methode der finiten Elemente (FE) lassen detaillierte Rückschlüsse dahingehend zu, wie sich funktionelle Belastungen unter Berücksichtigung unterschiedlichster Parameter auf die Langzeitstabilität von Zahnersatz auswirken (Dittmer, Kohorst, Borchers, Schwestka-Polly, Stiesch. J Oral Rehabil 2011). Die Ergebnisse dieser aufwändigen numerischen Analysen liefern wichtige Informationen im Rahmen der Designoptimierung zahnmedizinischer Restaurationen und bei der Entwicklung neuer dentaler Biomaterialien.

Die Aufnahmen wurden von Frau Prof. Dr. Meike Stiesch, Direktor der Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde und Herrn Prof. Nils-Claudius Gellrich, Direktor der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie zur Verfügung gestellt.

Vorwort

Sehr geehrte Leserinnen und Leser,

die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter unserer Forschungsprojekte freuen sich sehr über Ihr Interesse am vorliegenden Bericht, der Ihnen eine hervorragende Übersicht der wissenschaftlichen Leistungen unserer klinischen Abteilungen, theoretischen Institute und Forschungsverbünde vermittelt. Sie werden feststellen: die hohe Leistungsfähigkeit der Vorjahre konnte auch im Jahr 2011 fortgesetzt werden.
Neben bedeutenden Preisen und anderen Auszeichnungen untermauern die zahlreichen hier aufgeführten Förderungen, Publikationen, Dissertationen und Habilitationen die Stärke und Tragweite unserer Wissenschaft. Unsere Infrastruktur konnte mit der Inbetriebnahme des pädiatrischen Forschungszentrums und den darin befindlichen Einrichtungen für die Lagerung biologischer Proben (Biobank) und die Hochdurchsatz-Gensequenzanalyse wesentlich verbessert werden. In der Fortentwicklung kollaborativer Netzwerkprojekte war die Bewilligung der 2. Förderperiode des SFB738 ein besonders wichtiges Ereignis, und auch in den anderen Großprojekten sowie den zahlreichen Einzelförderungen werden die beantragten Projekte intensiv bearbeitet.
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.
In bewährter Form finden Sie für jedes Institut und jede Klinik eingangs eine Darstellung des Forschungsprofils, gefolgt von der exemplarischen Beschreibung eines Forschungsprojekts. Weitere Projekte und Leistungsnachweise werden gelistet. Die Vielfalt und Bandbreite unserer Wissenschaft wird sich Ihnen also schnell und umfassend erschließen. 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 neue Kontakte innerhalb und außerhalb unserer Hochschule anbahnen zu können.

Prof. Dr. Dieter Bitter-Suermann
Präsident

Prof. Dr. Christopher Baum
Forschungsdekan

Hannover, im Mai 2012

Zentrum Anatomie

Funktionelle und Angewandte Anatomie 1
Niedersachsenprofessur für Immunmorphologie 8
Neuroanatomie 11
Zellbiologie im Zentrum Anatomie 16

Zentrum Physiologie

Molekular- und Zellphysiologie 23
Neurophysiologie 30

Zentrum Biochemie

Biophysikalische Chemie 36
Forschungseinrichtung: Strukturanalyse 42
Klinische Biochemie 47
Physiologische Chemie 51
Zelluläre Chemie 59

Zentrum Innere Medizin

Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie 67
Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie u. Stammzelltransplantation 88
Experimentelle Hämatologie 111
Kardiologie und Angiologie 123
Immunologie und Rheumatologie 137
Nieren- und Hochdruckerkrankungen 148
Pneumologie 158

Zentrum Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Pädiatrische Hämatologie und Onkologie 172
Niedersachsenprofessur für Molekulare Hämatopoese 185
Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin 192
Pädiatrische Nieren-, Leber und Stoffwechselerkrankungen 200
Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie 208

Zentrum Chirurgie

Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie 221
Kinderchirurgie 243
Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie 249
Orthopädie (Annastift) 261
Unfallchirurgie 272
Urologie und Urologische Onkologie 283
Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie 291

Kliniken/Institute der Sektion II ohne Zentrumzuordnung

Dermatologie, Allergologie und Venerologie 297
Immundermatologie und experimentelle Allergologie 308
Frauenheilkunde und Geburtshilfe 313

Zentrum Radiologie

Diagnostische und Interventionelle Neuroadiologie 324
Diagnostische und Interventionelle Radiologie 331
Strahlentherapie und Spezielle Onkologie 337
Nuklearmedizin 343

Zentrum Neurologische Medizin

Neurochirurgie 350
Neurologie 358

Zentrum für Seelische Gesundheit

Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie 367
Arbeitsbereich Klinische Psychologie 379
Psychosomatik und Psychotherapie 384

Zentrum für Augenheilkunde, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Phoniatrie und Pädaudiologie

Augenheilkunde 390
Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde 392
Experimentelle Otologie 407
Phoniatrie und Pädaudiologie 411

Zentrum Zahn- Mund- und Kieferheilkunde

Kieferorthopädie 414
Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie 418
Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde 425
Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde 436

Kliniken / Institute der Sektion III ohne Zentrumszuordnung

Anästhesiologie und Intensivmedizin 442
Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin 450
Rehabilitationsmedizin 453
Sportmedizin 461

Zentrum Pathologie, Forensik und Genetik

Humangenetik 466
Pathologie 471
Rechtsmedizin 479
Zell- und Molekularpathologie 485

Zentrum Pharmakologie und Toxikologie

Arbeitsmedizin 494
Klinische Pharmakologie 498
Pharmakologie 506
Toxikologie 514

Zentrum Laboratoriumsmedizin

Immunologie ... 520
Klinische Chemie ... 527
Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene ... 532
Molekularbiologie ... 544
Transfusionsmedizin ... 551
Versuchstierkunde ... 558
Virologie ... 566

Zentrum Öffentliche Gesundheitspflege

Allgemeinmedizin ... 576
Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung ... 585
Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin ... 598
Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie ... 604
Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Soziologie ... 611

Zentrum Biometrie, Medizinische Informatik und Medizintechnik

Biometrie ... 616
Peter L.Reichertz Institut für Medizinische Informatik der TU Braunschweig und der MHH ... 623

Twincore

Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH ... 628
Experimentelle Infektionsforschung ... 631
Experimentelle Virologie ... 635
Infektionsimmunologie ... 640
Pathophysiologie bakterieller Biofilme ... 647

IFB-Tx

Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation ... 651
Molekulare und Translationale Therapiestrategien ... 652
Transplantationsimmunologie ... 658

REBIRTH

Exzellenzcluster REBIRTH - „From Regenerative Biology to Reconstructive Therapy" ... 667

Zentrum für Infektionsbiologie ZIB ... 675

Hannover Biomedical Resarch School (HBRS) ... 677

Internationales PhD-Programm Molekulare Medizin ... 679
Internationales PhD-Programme Infektionsbiologie und Dynamik der Erreger-Wirt-Interaktion ... 688
Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences ... 698

Sonderforschungsbereiche

SFB Transregio 37 707
SFB 566 711
SFB 587 714
SFB 599 718
SFB 621 722
SFB 738 725
SFB Transregio 77 728
SFB 900 731

Graduiertenkollegs

GK 1441 734
IRTG 1273 735

BMBF-Kompetenznetz: Hepatitis 737

Zentrale Forschungseinrichtungen

Konfokale Lasermikroskopie 741
Massenspektrometrie - Proteomics 744
Zellsortierung - Sorter Lab 746
Massenspektrometrie - Metabolomic 749
Zentrallabor Elektronenmikroskopie 751
Bioverträglichkeitslabor BioMedimplant 753

Abteilungs- bzw. Institutsleiter

Adams, Hans-Anton; Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin 450

Bach, Friedrich Wilhelm; SFB 599 718
Ballmaier, Matthias; Zellsortierung 746
Bauerfeind, Rudolf; Konfokale Lasermikroskopie 741
Bauersachs, Johann; Kardiologie und Angiologie 123
Baum, Christopher; Experimentelle Hämatologie 111
Baum, Christopher; REBIRTH 667
Baum, Christopher; Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences 698
Bengel, Frank; Nuklearmedizin 343
Bertram, Harald; Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin 192
Blasczyk, Rainer; Transfusionsmedizin 551
Bleich, Stefan; Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie 367
Bleich, Stefan; Psychosomatik und Psychotherapie 384
Brand, Korbinian; Klinische Chemie 527
Brenner, Bernhard; Molekular- und Zellphysiologie 23
Broll, Annette; Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences 698
Burhenne, Heike; Massenspektrometrie - Metabolomic 749

Chatterji, Bijon; Massenspektrometrie - Proteomics 744
Cornberg, Markus; BMBF-Kompetenznetz: Hepatitis 737

Dengler; Reinhard; Neurologie 358

Ehrich, Jochen H.; Pädiatrische Nieren-, Leber und Stoffwechselerkrankungen 200

Fabian, Tilman; REBIRTH 667
Fahlke, Christoph; Neurophysiologie 30
Falk, Christine; Transplantationsimmunologie 658
Fedodrov, Roman; Strukturanalyse 42
Förster, Reinhold; Immunologie 520
Förster, Reinhold; Infektionsbiologie - ZIB 675
Förster, Reinhold; Hannover Biomedical Research School (HBRS) 677
Förster, Reinhold; Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie 688
Förster, Reinhold; SFB 621 722
Förster, Reinhold; Zellsortierung 746

Gaestel, Matthias; Physiologische Chemie 51
Gaestel, Matthias; SFB 566 711
Ganser, Arnold; Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation 88
Ganser, Arnold; SFB 738 725
Gellrich, Nils-Claudius; Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie 418
Gerardy-Schahn, Rita; Zelluläre Chemie 59
Geurtsen, Werner; Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde 436
Geyer, Siegfried; Medizinische Soziologie 611
Gossler, Achim; Molekularbiologie 544
Gossler, Achim; Internationales PhD-Programm Molekulare Medizin 679
Grothe, Claudia; Neuroanatomie 11
Groos, Stephanie; Zentrallabor Elektronenmikroskopie 751
Gutenbrunner, Christoph; Rehabilitationsmedizin 453

Haffner, Dieter; Pädiatrische Nieren-, Leber und Stoffwechselerkrankungen 200
Häußler, Susanne; TWINCORE: Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH 628
Häußler, Susanne; TWINCORE: Pathophysiologie bakterieller Biofilme 647
Haller, Hermann; Nieren- und Hochdruckerkrankungen 148
Haller, Hermann; IFB-Tx: Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum für Transplantation 651
Hansen, Gesine; Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie 208
Hansen, Gesine; SFB 587 714
Hartmann, Uwe; Arbeitsbereich Klinische Psychologie 379
Haverich, Axel; Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie 221
Haverich, Axel; REBIRTH 667
Haverich, Axel; SFB Transregio 37 707
Hedrich, Hans-Jürgen; Versuchstierkunde 558
Hegermann, Jan; Zentrallabor Elektronenmikroskopie 751
Hillemanns, Peter; Frauenheilkunde und Geburtshilfe 313
Hohlfeld, Jens; SFB 587 714
Hohlfeld, Jens; GK 1441 734
Hummers-Pradier, Eva; Allgemeinmedizin 576

Johann, Sabine; Zentrum für Infektionsbiologie - ZIB 675
Johann, Sabine; Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie 688
Jordan, Jens; Klinische Pharmakologie 498
Just, Ingo; Toxikologie 514

Kaever, Volkhard; Massenspektrometrie - Metabolomic 749
Kalinke, Ulrich; TWINCORE: Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH 628
Kalinke, Ulrich; TWINCORE: Experimentelle Infektionsforschung 631
Kapp, Alexander; Dermatologie, Allergologie und Venerologie 297
Karstens, Johann H.; Strahlentherapie und Spezielle Onkologie 337
Kazda, Luise; Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie 688
Klein, Christoph; Pädiatrische Hämatologie und Onkologie 172
Klempnauer, Jürgen; Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie 291
Klintschar, Michael; Rechtsmedizin 479
Koch, Armin; Biometrie 616
Koppert, Wolfgang; Anästhesiologie und Intensivmedizin 442
Kral, Andrej; Experimentelle Otologie 407
Krauss, Joachim K.; Neurochirurgie 350
Kreipe, Hans-Heinrich; Pathologie 471
Krettek, Christian; Unfallchirurgie 272
Kruse, Susanne; Internationales PhD-Programm Molekulare Medizin 679
Kuczyk, Markus Antonius; Urologie und Urologische Onkologie 283

Lanfermann, Heinrich; Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie 324
Lange, Karin; Medizinische Psychologie 604
Lenarz, Thomas; Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde 392
Lenarz, Thomas; SFB 599 718
Lenzen, Sigurd; Klinische Biochemie 47
Lohff, Brigitte; Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin 598
Loos, Anneke; Bioverträglichkeitslabor BioMedimplant 753

Manns, Michael; Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie 67
Manns, Michael; SFB 738 725
Manns, Michael; SFB Transregio 77 728
Manns, Michael; BMBF-Kompetenznetz: Hepatitis 737
Manstein, Dietmar; Biophysikalische Chemie 36
Manstein, Dietmar; Forschungseinrichtung: Strukturanalyse 42
Manstein, Dietmar; Konfokale Lasermikroskopie 741
Martin, Ulrich; REBIRTH 667
Matthies, Herbert K.; Peter L. Reichertz Medizinische Informatik 623
Möller, Martin; SFB Transregio 37 707

Nolte, Ingo; SFB 599 718

Ochs, Matthias; Funktionelle und Angewandte Anatomie 1
Ochs, Matthias; Zentrallabor Elektronenmikroskopie 751

Pabst, Reinhard; Niedersachsenprofessur für Immunmorphologie 8
Pelz, Daniela; ; Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences 698
Pich, Andreas; Massenspektrometrie - Proteomics 744
Pietschmann, Thomas; TWINCORE: Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH 628
Pietschmann, Thomas; TWINCORE: Experimentelle Virologie 635
Ptok, Martin; Phoniatrie und Pädaudiologie 411

Reinhardt, Dirk; Pädiatrische Hämatologie und Onkologie 172

Schirmacher, Peter; Transregio 77 728
Schlegelberger, Brigitte; Zell- und Molekularpathologie 485
Schmidt, Reinhold Ernst; Immunologie und Rheumatologie 137
Schmidt, Reinhold Ernst; Hannover Biomedical Research School (HBRS) 677
Schmidt, Reinhold Ernst; Internationales PhD-Programm Molekulare Medizin 679
Schmidtke, Jörg; Humangenetik 466
Schmitz, Klaus-Peter; SFB Transregio 37 707
Schulz, Thomas; Virologie 566
Schulz, Thomas; SFB 900 731
Schwestka-Polly, Rainer; Kieferorthopädie 414
Seifert, Roland; Pharmakologie 506
Sparwasser, Tim; TWINCORE: Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH 628
Sparwasser, Tim; TWINCORE: Infektionsimmunologie 640
Stein, Johannes; SFB 599 718
Stiesch, Meike; Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde 425
Stripecke, Renata; Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences 698
Suerbaum, Sebastian; Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene 532
Suerbaum, Sebastian; Infektionsbiologie - ZIB 675
Suerbaum, Sebastian; Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie 688
Suerbaum, Sebastian; SFB 621 722
Suerbaum, Sebastian; SFB 900 731
Suerbaum, Sebastian; IRTG 1273 735

Thum, Thomas; IFB-Tx: Molekulare und Translationale Therapiestrategien 652
Tegtbur, Uwe; Sportmedizin 461

Ungewickell, Ernst; Zellbiologie im Zentrum Anatomie 16
Ungewickell, Ernst; Zentrallabor Elektronenmikroskopie 751
Ure, Benno; Kinderchirurgie 243

Vogt, Peter; Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie 249

Wacker, Frank K.; Diagnostische und Interventionelle Radiologie 331
Walter, Ulla; Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung 585
Welte, Tobias; Pneumologie 158
Welte, Karl H.; Niedersachsenprofessur für Molekulare Hämatopoese 185
Werfel, Thomas; Immundermatologie und experimentelle Allergologie 308
Werfel, Thomas; GK 1441 734
Wessel, Armin; Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin 192
Windhagen, Henning; Orthopädie (Annastift) 261
Winter, Rolf; Augenheilkunde 390
Wrbitzky, Renate; Arbeitsmedizin 494

Zimmer, Simone; Infektionsbiologie ZIB 675
de Zwaan, Martina; Psychosomatik und Psychotherapie 384

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 sowie des Herzens 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 (Kryopräparation, Immunelektronenmikroskopie, Elektronentomographie) und quantitativ-mikroskopischer (stereologischer) Verfahren. Darüber hinaus ist das Institut an klinisch-anatomischen Forschungsprojekten im Rahmen von Kooperationen mit Kliniken der MHH beteiligt.

Forschungsprojekte

Veränderungen des kardiopulmonalen Systems bei Tumorkachexie

Krebserkrankungen gehören zu den häufigsten Erkrankungen in Deutschland. Im Jahre 2006 erkrankten nach Erhebungen der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut in Berlin 229.200 Männer und 197.600 Frauen neu an einer Krebserkrankung. Eines der häufigsten Symptome von Krebserkrankungen ist das Kachexiesyndrom, was auf eine Verschiebung des Stoffwechselgleichgewichts hin zum Katabolismus sowie eine Verminderung der Nahrungsaufnahme und -verwertung zurückgeführt wird. Neben der Krebserkrankung an sich stellt die Tumorkachexie eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität dar und geht mit einer deutlich schlechteren Prognose einher.

Klinische Studien weisen darauf hin, dass Tumorerkrankungen mit Symptomen einer kardialen autonomen Dysfunktion einhergehen, und die Herzfunktion Zeichen einer leichten Herzinsuffizienz aufweist. Bei der Lunge ist bekannt, dass nahrungsmittelinduzierte Gewichtsabnahme zu einer Reduktion der alveolären Gas-Austausch-Oberfläche (sog. Hungeremphysem) und zu einer Surfactantdysfunktion führt. Krebserkrankte leiden häufig unter dem prognostisch ungünstigen Symptom der Dyspnoe, für das bislang kein strukturelles Korrelat gefunden wurde. Ausgehend von diesen klinischen Informationen wurden folgende Hypothesen entworfen:

1. Tumorkachexie führt zu Veränderungen der kardialen und trachealen Innervation.
2. In Analogie zum Hungeremphysem bewirkt die Tumorkachexie eine Reduktion der Gas-Austausch-Fläche der Lunge sowie Veränderungen des Surfactantsystems.

Um diese Hypothesen zu untersuchen, wurde ein Mausmodell der Tumorkachexie verwendet, bei dem ein subkutaner Tumor 21 Tage nach Implantation zu einem Gewichtsverlust der Mäuse von etwa 15 %, zu einer Anämie und einer milden systemischen Entzündungsreaktion führt. Zur Beantwortung der ersten Hypothese war es erforderlich eine Methode zu entwickeln, mit der die Innervation des Herzens und der Trachea quantitativ erfasst werden kann. Auf Grundlage stereologischer Methoden und Einsatz von Immunhistochemie und Elektronenmikroskopie wurde ein Weg gefunden, um die Gesamtlänge aller diese Organe innervierenden Axone zu bestimmen.

Am Herzen konnte neben einer kardiomyozytären Hypotrophie mit Verlust der kontraktilen Elemente stereologisch eine Reduktion der Innervation des linken Ventrikels auf etwa die Hälfte festgestellt werden. Darüberhinaus war die Menge an Neuropeptid Y-enthaltenden Vesikeln in den Axonen signifikant reduziert (Abb.1). Da Neuropeptid Y einen trophischen Effekt auf Kardiomyozyten besitzt, könnte dies eine Ursache für den Verlust an Myofibrillen darstellen. Als mögliche Ursache der Hypoinnervation wurde eine verminderte Stimulation der axonalen Verzweigungen in Betracht gezogen. Tatsächlich zeigten quantitative real-time PCR Untersuchungen, dass die Expression des Nervenwachstumsfaktors (NGF) sowohl im Herzen als auch im Ganglion stellatum, wo die Perikaryen eines Teils der zum linken Ventrikel projizierenden Neurone lokalisiert sind, reduziert ist. Interessanterweise war jedoch die Expression der Tyrosinhydroxylase, des Schlüsselenzyms der Noradrenalin-Synthese, im Ganglion stellatum auf das Dreifache erhöht, was einerseits als Kompensation für den reduzierten Axonbaum dienen könnte, zum anderen aber auch erklärt, warum bei der echokardiographischen Untersuchung keine kardiale Dysfunktion entdeckt werden konnte.

Während beim linken Ventrikel der überwiegende Teil der Neurone sympathischer Herkunft ist, findet man in der Trachea zum größten Teil parasympathische und sensorische Axone. Bei der Untersuchung der Wand der Trachea wurde eine in gleichem Maße ausgeprägte Hypoinnervation festgestellt. Dies ist insofern interessant, als dadurch gezeigt werden konnte, dass bei den Mäusen also nicht nur das sympathische Nervensystem, sondern auch parasympathische und sensorische Neurone betroffen sind. Welche Mechanismen diesen Effekt im peripheren Nervensystem hervorrufen, ist Gegenstand derzeitiger Untersuchungen. Bislang konnte bereits ausgeschlossen werden, dass es sich um einen allgemeinen Effekt im Rahmen von Schwankungen des Körpergewichts handelt, da Analysen von Mäusen mit nahrungsmittelinduzierter Hyper- oder Atrophie des Herzens keine Veränderungen der Gesamtaxonlänge aufwiesen.

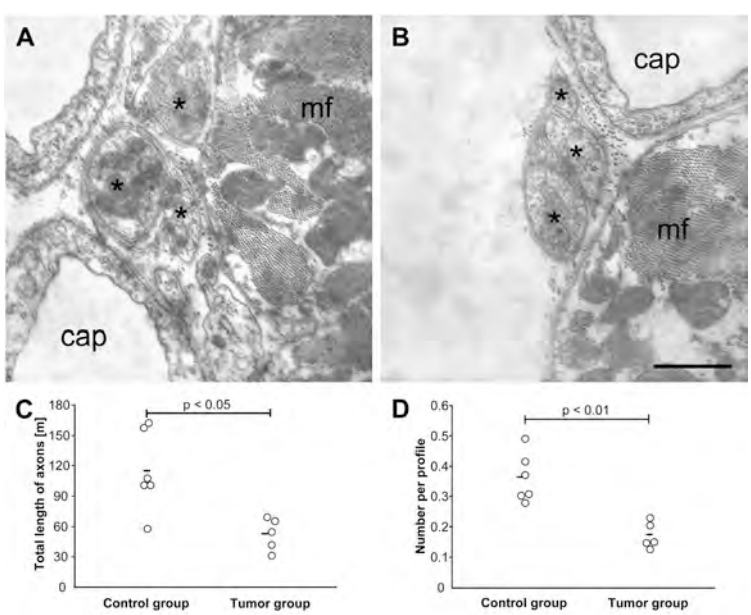


Abb. 1: Qualitativ war kein Unterschied zwischen Nervenfasern der Kontrollgruppe (A) und der Tumorgruppe (B) zu erkennen. C: Gesamtlänge der Axone im linken Ventrikel. D: Anzahl von Neuropeptid Y-haltigen Vesikeln pro Axon. Sterne: Axone, cap: Kapillare, mf: Myofibrillen, Maßstab: 1 µm.

Die stereologische Analyse der Lungen zeigte, dass im Gegensatz zum Hungeremphysem bei der Tumorkachexie keine Reduktion der Alveolaroberfläche auftritt. Da beim Hungeremphysem die pulmonale Expression von Wachstumsfaktoren, die für die Entwicklung und Aufrechterhaltung der Lungenstruktur erforderlich sind, vermindert ist, legte dies die Hypothese nahe, dass diese Faktoren entweder von der Lunge selbst oder vom Tumor in erhöhtem Maße produziert werden. In den Lungen der Tumorgruppe lag entweder eine normale oder verminderte Expression der untersuchten Wachstumsfaktoren vor, wie die quantitative real-time PCR zeigte. Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass die Zellen des Tumors selbst eine Vielzahl von Wachstumsfaktoren exprimieren und dass die Serumwerte für einige dieser Wachstumsfaktoren bei der Tumorgruppe erhöht sind, wie ELISA-Untersuchungen belegten.

Das Surfactantsystem der Lunge zeigte in der stereologischen Untersuchung eine Verminderung der intrazellulären Speicherform des Surfactants, der Lamellenkörperchen. Dies ging mit einer tendenziell verminderten Expression des ABCA3-Transportproteins einher, welches für den Transport der Lipide in die Lamellenkörperchen wichtig ist. Die mRNA-Level der Surfactant-assoziierten Proteine waren in beiden Gruppen gleich. Allerdings ließ sich aus dem verminderten Speicherorganell des Surfactant keine reduzierte Surfactantfunktion ableiten, da mittels differentieller Zentrifugation des durch bronchoalveoläre Lavage gewonnenen intraalveolären Surfactantmaterials gezeigt werden konnte, dass in beiden Gruppen eine ähnliche Verteilung aktiver und inaktiver Surfactantformen (large-to-small aggregate ratio) vorliegt (Abb. 2).

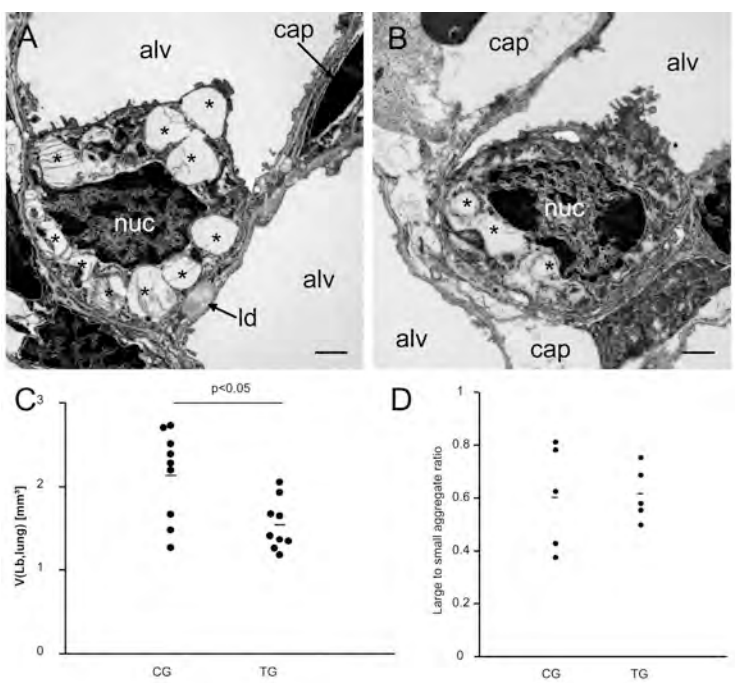


Abb. 2: Alveolarepithelzellen vom Typ II aus Kontroll- (A) und Tumorgruppe (B). Die Lamellenkörper (Sterne) waren in der Tumorgruppe vermindert, wie auch die stereologische Analyse (C) belegte. Die intraalveoläre Surfactantzusammensetzung von aktiven und inaktiven Formen war nicht unterschiedlich (D). alv: Alveolarlumen; cap: Kapillare; ld: Lipidtropfen; nuc: Zellkern; Maßstab: 1 µm.

Zusammenfassend konnten umfassende Remodeling-Prozesse in Herz und Lunge bei Tumorkachexie der Maus gezeigt werden. Inwieweit diese funktionelle Relevanz besitzen und welche genauen Mechanismen insbesondere hinter der reduzierten Innervation stehen, ist Gegenstand aktueller Forschungsvorhaben.

■ Projektleitung: Mühlfeld, Christian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kummer, Wolfgang (Prof. Dr. med.), Justus-Liebig-Universität Gießen, Institut für Anatomie und Zellbiologie, Gießen; Ruppert, Clemens (Dr. rer. nat.), Justus-Liebig-Universität Gießen, Abteilung für Innere Medizin, Gießen; Hoefler, Gerald (Prof. Dr. med.), Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich; Förderung: Verein zur Förderung der Krebsforschung in Gießen e.V.

Weitere Forschungsprojekte

Großtierexperimentelle Untersuchungen zur Verwendbarkeit herztoter Organspender sowie endobronchialer Spendervorbehandlung mit Surfactant in der experimentellen Lungentransplantation
■ Projektleitung: Ochs, Matthias (Prof. Dr. med.), Mühlfeld, Christian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Wittwer, Thorsten (Prof. Dr. med.), Universität zu Köln; 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 Institutes 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 Institutes of Health USA

Imaging-Plattform für Elektronenmikroskopie und Stereologie
■ Projektleitung: Ochs, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF (Deutsches Zentrum für Lungenforschung)

Der Methionin/Threonin-11-Polymorphismus des Surfactantprotein D und sein Einfluss auf den Verlauf von Asthma und Pneumonie
■ Projektleitung: Ochs, Matthias (Prof. Dr. med.), Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr. med.), IFB-Tx; Kooperationspartner: Hohlfeld, Jens (Prof. Dr. med.), Fraunhofer Institut ITEM, Hannover; Förderung: DFG (SFB587/B18)

Die Steuerung des Mikroenvironment und der Immunantwort im mesenterialen Lymphknoten durch Lymphknoten-spezifische Stromazellen
■ Projektleitung: Bode, Ulrike (PD Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie; Pabst, Oliver (Prof. Dr. rer. nat.), Immunologie; Hühn, Jochen (Prof. Dr. rer. nat.), Twincore; Bleich, André (Prof. Dr. med. vet. PhD), Zentrales Tierlabor; Grote, Karsten (PD Dr. rer. nat.), Kardiologie; Förderung: DFG (SFB621/A10)

Einfluss des Mikroflora-abhängigen epigenetischen Imprintings von Stromazellen des Darm-assoziierten lymphatischen Gewebes auf die Generierung von Foxp3+ regulatorischen T-Zellen und die Entstehung von oraler Toleranz gegenüber Nahrungsmittelantigenen
■ Projektleitung: Bode, Ulrike (PD Dr. rer. nat.), Hühn, Jochen (Prof. Dr. rer. nat.), Twincore; Kooperationspartner: Pabst, Oliver (Prof. Dr. rer. nat.), Immunologie; Förderung: Institut Danone, Ernährung für Gesundheit e.V.

ErbB receptors in fetal lung development
■ Projektleitung: Dammann, Christiane (PD 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 (PD 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, Schmerzwahrnehmung 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 (Prof. 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 (Prof. Dr. med.); Förderung: HiLF

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.); Kooperationspartner: Munder, Antje (Dr. med. vet.), Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie

Bildgebung der Mäuselunge durch Scanning Laser Optical Tomography (SLOT)

■ Projektleitung: Kühnel, Mark (Dr. rer. nat.), Ochs, Matthias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Meyer, Heiko (Dr.-Ing.), Laserzentrum Hannover

Ex vivo Lungenperfusion: großtierexperimentelle Untersuchungen zu Organstruktur und -funktion

■ Projektleitung: Schnapper, Anke (PD Dr. med. vet.), Ochs, Matthias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Strüber, Martin (Prof. Dr. med.), HTTG-Chirurgie, Warnecke, Gregor (PD Dr. med.), HTTG-Chirurgie

Veränderungen des kardialen Nervensystems des Herzens bei der Transition von experimenteller Hypertrophie zu Insuffizienz

■ Projektleitung: Mühlfeld, Christian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Sedej, Simon (PD Dr. med.), Kardiologie, Graz, Österreich

Originalpublikationen

Brandes G, Khayami M, Peck CT, Baumgartner W, Bugday H, Wewetzer K. Cell surface expression of 27C7 by neonatal rat olfactory ensheathing cells in situ and in vitro is independent of axonal contact. Histochem Cell Biol 2011;135(4):397-408

Buettner M, Bode U. Stromal cells directly mediate the re-establishment of the lymph node compartments after transplantation by CXCR5 or CCL19/21 signalling. Immunology; 2011;133(2):257-269

Gerhauser I, Hahn K, Baumgärtner W, Wewetzer K. Culturing adult canine sensory neurons to optimise neural repair. Vet Rec 2012;170(4):102

Gruber C, Kohlstedt K, Loot AE, Fleming I, Kummer W, Mühlfeld C. Stereological characterization of left ventricular cardiomyocytes, capillaries, and innervation in the nondiabetic, obese mouse. Cardiovasc Pathol 2011;DOI: 10.1016/j.carpath.2011.11.003

Gruber C, Nink N, Nikam S, Magdowski G, Kripp G, Voswinckel R, Mühlfeld C. Myocardial remodelling in left ventricular atrophy induced by caloric restriction. J Anat 2012;220(2):179-185

Heine J, Schmiedl A, Cebotari S, Karck M, Mertsching H, Haverich A, Kallenbach K. Tissue engineering human small-caliber autologous vessels using a xenogenous decellularized connective tissue matrix approach: preclinical comparative biomechanical studies. Artif Organs 2011;35(10):930-940

Heine J, Schmiedl A, Cebotari S, Mertsching H, Karck M, Haverich A, Kallenbach K. Preclinical assessment of a tissue-engineered vasomotive human small-calibered vessel based on a decellularized xenogenic matrix: histological and functional characterization. Tissue Eng Part A 2011;17(9-10):1253-1261

Held N, Smits BM, Gockeln R, Schubert S, Nave H, Northrup E, Cuppen E, Hedrich HJ, Wedekind D. A mutation in Myo15 leads to Usher-like symptoms in LEW/Ztm-ci2 rats. PLoS One 2011;6(3):e15669

Imbschweiler I, Seehusen F, Peck CT, Omar M, Baumgärtner W, Wewetzer K. Increased p75 neurotrophin receptor expression in the canine distemper virus model of multiple sclerosis identifies aldynoglial Schwann cells that emerge in response to axonal damage. Glia 2012;60(3):358-371

Jung K, Schlenz H, Krasteva G, Mühlfeld C. Alveolar epithelial type II cells and their Microenvironment in the caveolin-1-deficient mouse. Anat Rec (Hoboken) 2012;295(2):196-200

Kielstein JT, Suntharalingam M, Perthel R, Rong S, Martens-Lobenhoffer J, Jäger K, Bode-Böger SM, Nave H. Asymmetric dimethylarginine may mediate increased heat pain threshold in experimental chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2012;27(3):899-902

Knudsen L, Boxler L, Mühlfeld C, Schaefer IM, Becker L, Bussinger C, von Stietencron I, Madershahian N, Richter J, Wahlers T, Wittwer T, Ochs M. Lung preservation in experimental ischemia/reperfusion injury and lung transplantation: a comparison of natural and synthetic surfactants. J Heart Lung Transplant 2012;31(1):85-93

Knudsen L, Waizy H, Fehrenbach H, Richter J, Wahlers T, Wittwer T, Ochs M. Ultrastructural changes of the intracellular surfactant pool in a rat model of lung transplantation-related events. Respir Res 2011;12:79

Lautenbach A, Breitmeier D, Kuhlmann S, Nave H. Human obesity reduces the number of hepatic leptin receptor (ob-R) expressing NK cells. Endocr Res 2011;36(4):158-166

Li L, Mühlfeld C, Niemann B, Pan R, Li R, Hilfiker-Kleiner D, Chen Y, Rohrbach S. Mitochondrial biogenesis and PGC-1alpha deacetylation by chronic treadmill exercise: differential response in cardiac and skeletal muscle. Basic Res Cardiol 2011;106(6):1221-1234

Müller HC, Hocke AC, Hellwig K, Gutbier B, Peters H, Schönrock SM, Tschernig T, Schmiedl A, Hippenstiel S, N'Guessan PD, Rosseau S, Suttorp N, Witzenrath M. The Sphingosine-1 Phosphate receptor agonist FTY720 dose dependently affected endothelial integrity in vitro and aggravated ventilator-induced lung injury in mice. Pulm Pharmacol Ther 2011;24(4):377-385

Munder A, Wölbeling F, Kerber-Momot T, Wedekind D, Baumann U, Gulbins E, Tummler B. Acute intratracheal Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis mice is age-independent. Respir Res 2011;12(1):148

Omar M, Bock P, Kreutzer R, Ziege S, Imbschweiler I, Hansmann F, Peck CT, Baumgärtner W, Wewetzer K. Defining the morphological phenotype: 2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase (CNPase) is a novel marker for in situ detection of canine but not rat olfactory ensheathing cells. Cell Tissue Res 2011;344(3):391-405

Purwar R, Bäumer W, Niebuhr M, Tschernig T, Kietzmann M, Werfel T. A protective role of complement component 3 in T cell-mediated skin inflammation. Exp Dermatol 2011;20(9):709-714

Schmiedl A, Behrens J, Zscheppang K, Purevdorj E, von Mayersbach D, Liese A, Dammann CE. Lipopolysaccharide-induced injury is more pronounced in fetal transgenic ErbB4-deleted lungs. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2011;301(4):L490-9

Siewert C, Böttcher A, Hellige M, Beyerbach M, von Rautenfeld DB, Seifert H. Experimentelle Untersuchung zum Einfluss definierter Bewegung auf das Volumen der Pferdeextremitat anhand optoelektronischer Messungen. Berl Munch Tierarztl Wochenschr 2011;124(5-6):257-264

Spitzbarth I, Bock P, Haist V, Stein VM, Tipold A, Wewetzer K, Baumgärtner W, Beineke A. Prominent microglial activation in the early proinflammatory immune response in naturally occurring canine spinal cord injury. J Neuropathol Exp Neurol 2011;70(8):703-714

Stadler J, Le TP, Haas P, Nave H. Distinct effects of NPY13-36, a specific NPY Y2 agonist, in a model of rodent endotoxemia on leukocyte subsets and cytokine levels. Ann Anat 2011;193(6):486-493

Suana AJ, Tuffin G, Frey BM, Knudsen L, Mühlfeld C, Rödder S, Marti HP. Single application of low-dose mycophenolate mofetil-OX7-immunoliposomes ameliorates experimental mesangial proliferative glomerulonephritis. J Pharmacol Exp Ther 2011;337(2):411-422

Tasic T, Bäumer W, Schmiedl A, Schwichtenhövel F, Pabst R, Raap U, von Hörsten S, Stephan M. Dipeptidyl peptidase IV (DPP4) deficiency increases Th1-driven allergic contact dermatitis. Clin Exp Allergy 2011;41(8):1098-1107

Techangamsuwan S, Orlando EA, Imbschweiler I, Gerhauser I, Wewetzer K, Baumgärtner W. Cell-cell interaction appears to be a pivotal factor for susceptibility of adult canine Schwann cell-like brain glia to canine distemper virus infection in vitro. Thai J Vet Med 2011;41:213-225

Trachsel S, Purkabiri K, Loup O, Jenni H, Eberle B, Ochs M, Kadner A. High-quality lung fixation by controlled closed loop perfusion for stereological analysis in a large animal model. J Surg Res 2011;166(2):e97-102

Vasilescu DM, Knudsen L, Ochs M, Weibel ER, Hoffman EA. Optimized murine lung preparation for detailed structural evaluation via micro-computed tomography. J Appl Physiol 2012;112(1):159-166

Wölbeling F, Munder A, Kerber-Momot T, Neumann D, Hennig C, Hansen G, Tümmler B, Baumann U. Lung function and inflammation during murine Pseudomonas aeruginosa airway infection. Immunobiology 2011;216(8):901-908

Wrann CD, Laue T, Hübner L, Kuhlmann S, Jacobs R, Goudeva L, Nave H. Short-term and long-term leptin exposure differentially affects human Natural Killer cell immune functions. Am J Physiol Endocrinol Metab 2012;302(1):E108-E116

Zscheppang K, Dörk T, Schmiedl A, Jones FE, Dammann CE. Neuregulin receptor ErbB4 functions as a transcriptional cofactor for the expression of surfactant protein B in the fetal lung. Am J Respir Cell Mol Biol 2011;45(4):761-767

Übersichtsarbeiten

Buettner M, Bode U. Lymph node transplantation and its immunological significance in animal models. Clin Dev Immunol 2011;2011:353510

Knudsen L, Ochs M. Microscopy-based quantitative analysis of lung structure: Application in diagnosis. Expert Opinion on Medical Diagnostics 2011;5(4):319-331

Abstracts

2011 wurden 15 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Bode, Ulrike (PD Dr. rer. nat.): Die strukturellen und funktionellen Unterschiede von peripheren und mesenterialen Lymphknoten.

Promotionen

Behrendt, Elmar Patrick (Dr. med.): Diät-induziertes Übergewicht sowie exogene Leptin- und MADB106-Tumorzell-Applikation beeinflussen die Leukozytenverteilung und die Zytokinlevel in F344 Ratten.

Buchenauer, Tobias (Dr. med.): Diät-induzierte Adipositas beeinflusst das Verhalten und den Corticosteronspiegel bei F344 Ratten.

Lautenbach, Anne (Dr. med.): Adipokine-Immune-Interactions: the influence of obesity on the leptin system, the activity of Natural Killer cells and early tumorigenesis of breast cancer cells.

Richter, Michael (Dr. med.): Modulation der Ghrelin- und Zytokinspiegel in subletaler Endotoxämie der LEWIS-Ratte.

Stipendien

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

Wissenschaftspreise

Lautenbach, Anne (Dr. med.): Promotionspreis der MHH für die Arbeit „Adipokine-Immune-Interactions: The influence of obesity on the leptin system, the activity of Natural Killer cells and early tumorigenesis of breast cancer cells".

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Mühlfeld, Christian (Prof. Dr. med.): Gutachter für diverse Wissenschaftsorganisationen und Zeitschriften.

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 des American Thoracic Society Projektes „Guidelines for proper quantification of structural changes in mouse models of emphysema"; 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 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 Wirtschaftsminister verliehene Seniorprofessur „Forschung 65 plus" mit dem Namen „Immunmorphologie" für drei Jahre (mit einer zweijährigen Verlängerungsmöglichkeit). Die Professur ist im Zentrum Anatomie unter der Org. Nr. 4160 angesiedelt.

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 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 normalen Lymphknoten regenerieren und Anschluss an das Lymphgefäßsystem erhalten.

A. In dem derzeit laufenden Projekt wurde ein Tiermodell zur Etablierung des Lymphödems erarbeitet. 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. Durch Injektion des Wachstumsfaktors VEGF-C ins Drainagegebiet konnte 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: Rattenversuche: Schindewolffs, Lia (Tierarzt), Immunmorphologie; Büttner, Manuela (Dr. rer. nat.), Funktionelle und Angewandte Anatomie; Hadamitzky, Catarina (Dr. med.), Plastische- Hand- und Wiederherstellungschirurgie; Gratz, Klaus Friedrich (Prof. Dr. med.), Nuklearmedizin; Meier, Martin (Dr. rer. nat.), Kleintier MRT; Bruns, Frank (Dr. med.), Klin. Radiotherapie und spez. Onkologie; Breves, Gerd (Prof. Dr. med. vet.), Physiologie Tierärztliche Hochschule; Schweineversuche: Hadamitzky, Catarina (Dr. med.), Plastische- Hand- und Wiederherstellungschirurgie; Förderung: DFG Normalverfahren, HILF (Dr. Hadamitzky)

Weitere Forschungsprojekte

Bronchus-asoziiertes Gewebe (BALT) beim Kaninchen. Abhängigkeit vom mikrobiellen Status
■ Projektleitung: Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.)

Die Rolle der Stromazellen bei Immunreaktionen der Darmlymphknoten

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

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. Privatdozent), 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.)

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

Arterienvarietät in der Röntgendiagnostik

■ Projektleitung: Wacker, Frank (Prof. Dr. med.), Klages, Sabrina (Dr. med.); Kooperationspartner: Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.), Lippert, Herbert (Prof. Dr. phil. Dr. med.)

Evaluation 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 Doktoranden der MHH

■ Projektleitung: Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.), Paulmann, Volker (Dipl. Soz.), Studiendekanat MHH

Giftigkeit von Tattoofarbstoffen im Schweinemodell

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

Originalpublikationen

Hadamitzky C, Pabst R, Vogt PM, Radtke C. Treatment options for head and neck lymphoedema after tumour resection and radiotherapy. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2011;64(9):1226-1227

Tasic T, Bäumer W, Schmiedl A, Schwichtenhövel F, Pabst R, Raap U, von Hörsten S, Stephan M. Dipeptidyl peptidase IV (DPP4) deficiency increases Th1-driven allergic contact dermatitis. Clin Exp Allergy 2011;41(8):1098-1107

Zidan M, Pabst R. Histological, histochemical and immunohistochemical study of the lymph nodes of the one humped camel (Camelus dromedarius). Vet Immunol Immunopathol 2012;1454(1-2):191-198

Abstracts

2011 wurden 5 Abstracts publiziert.

Promotionen

Drube, Jens (Dr. med.): In vivo Untersuchung der adrenergen Leukozytose in der frei beweglichen Lewis Ratte: Untersuchung der Dosis-, Zeit- und Rezeptorabhängigkeit der beteiligten Zellpopulationen.

Klemann, Anna Katharina (Dr. med.): Reziproke Regulation von ROR[gamma]t+ Th17-Zellen und Foxp3+ regulatorischen T-Zellen durch Retinoid-Rezeptor Liganden.

Klemann, Christian (Dr. med.): Die Rolle von Th1, Th2 und Th17 Zellen in der Immunpathologie in Tiermodellen für das Asthma bronchiale und der Multiplen Sklerose: die inhibitorische Wirkung von Retinoiden auf Th17 Zellen und Experimentelle Autoimmun-Enzephalomyelitis sowie der altersabhängige Einfluss von CD26DPP4-Defizienz auf Leukozyten und die T Zell Emigration aus dem Thymus.

Sommer, Tanja (Dr. med. vet.): Regeneration autolog transplantierter Lymphknotenfragmente im Tiermodell der Therapie des Lymphödems.

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

Dysregulation des Aktin-Cytoskeletts bei der Spinalen Muskelatrophie - einer degenerativen Motoneuronerkrankung bei Kindern

Die Spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine neurodegenerative Erkrankung der Motoneuronen im Vorderhorn des Rückenmarks. Die SMA führt in der schwersten Ausprägung (SMA Typ I) in der Regel innerhalb der ersten beiden Lebensjahre zum Tod der betroffenen Kinder. Die Patienten weisen eine Deletion - oder in einigen Fällen eine Mutation - des Survival of Motoneuron Gens 1 (SMN1) auf. Das SMN Protein wird ubiquitär exprimiert, es kommt jedoch zu einer selektiven Degeneration der spinalen Motoneurone. SMN ist unter anderem ein Assemblierungsprotein für small nuclear Ribonukleoprotein-Partikel (snRNPs), die eine wichtige Rolle beim Splicing spielen. Diese Funktion von SMN ist biochemisch gut untersucht, allerdings erklärt sie bisher nicht die Ursachen der Spinalen Muskelatrophie. Die Pathogenese der Erkrankung wird daher immer noch kontrovers diskutiert; ein einheitliches Modell, welches die verschiedenen Funktionen und Interaktionen des SMN-Proteins einbezieht, existiert bisher nicht. In den vergangenen Jahren wurden weitere Funktionen des SMN-Proteins beschrieben, so u. a. an der Stabilisierung neuromuskulärer Endplatten und an der Regulation des Aktin-Cytoskeletts.

Die Arbeitsgruppe hat in Vorarbeiten die axonale Funktion des Survival of Motoneuron (SMN) Proteins untersucht und eine neue Verbindung zum Aktin-Cytoskelett entdeckt. Dazu wurde ein Zellkulturmodell (PC12-Zellen) gewählt, das die Analyse der neuronalen Differenzierung unter dem Einfluss von SMN ermöglichte. Zunächst wurde die Expression von SMN und verschiedenen Assoziationspartnern untersucht. Dabei ließ sich ein Expressionsmuster beobachten, welches auf eine unabhängige Regulation von SMN im Vergleich zu snRNP-Proteinen hindeutet. Wir haben dann den Effekt von SMN auf das Neuritenwachstum untersucht. Durch siRNA war es möglich, ein Zellkulturmodell für die Spinale Muskelatrophie zu etablieren. Damit ließ sich zeigen, dass SMN einen positiv regulierenden Einfluss auf das Neuritenwachstum in einem Zell-autonomen Prozess ausübt. Das Fehlen von SMN führt zu kürzeren, eine Überexpression zu längeren Neuriten. Das unter knock-down Bedingungen zu beobachtende verkürzte Neuritenwachstum

kann interessanterweise durch Co-Expression des C-Terminus des SMN-Proteins funktionell wiederhergestellt werden (rescue). Damit lassen sich Splicing-Assemblierung, an der eine zentrale Domäne von SMN beteiligt ist, und Regulation des Neuritenwachstums (C-Terminus) funktionell voneinander trennen. Diese und weitere Daten deuten darauf hin, dass SMN mehrere Funktionen ausüben kann.

Ein wichtiger biochemischer Weg für die Regulation des Aktin-Cytoskeletts stellt der Rho-Kinase (ROCK) Weg dar. Verschiedene Zielproteine stromabwärts von ROCK zeigten in einem Zellkulturmodell mit herunterreguliertem SMN zwar keine Expressionsunterschiede, aber zwischen Kontrollen und SMA-Zellen differentielle Phosphorylierungen.

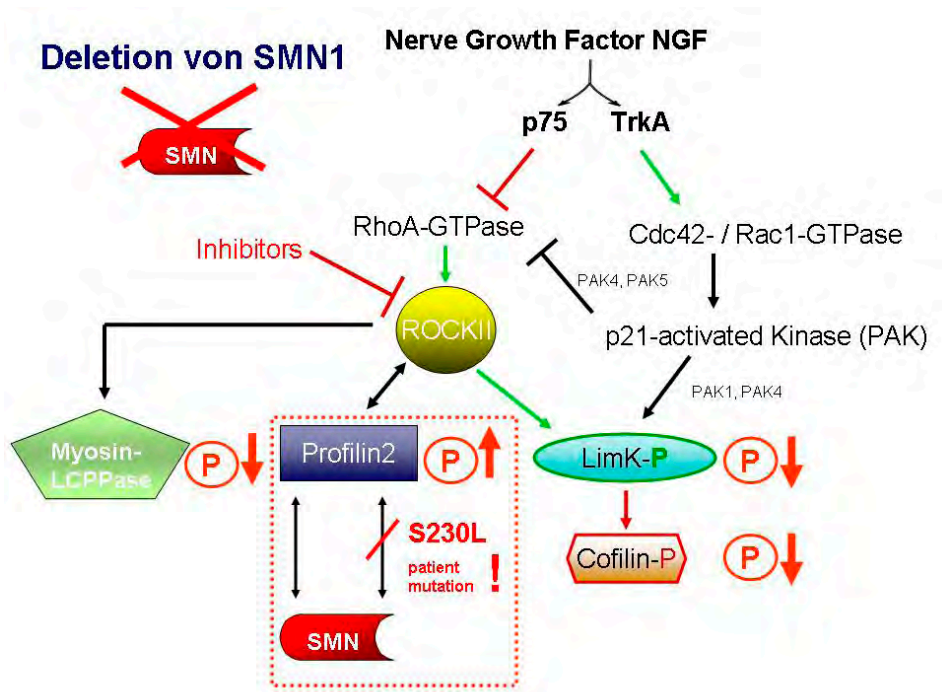


Abb. 1: Der Rho-Kinase (ROCK)-Signalweg. SMN-Verlust führt zu einer Hypophosphorylierung von Cofilin, LIMK und der Mysoin-Light-Chain-Phosphatase (Myosin-LCPPase). Profilin verbindet SMN funktionell mit dem ROCK-Signalweg. Die in einer SMA-Patientin gefundene Punktmutation S230L verhindert die Bindung von Profilin an SMN und verursacht damit eine Dysregulation dieses Signalwegs (nach Nölle et al. (2011), Hum. Mol. Gen. 20: 4865-4878.

Stromaufwärts von ROCK konnten in vorangegangenen Analysen keine Unterschiede auf der Ebene der kleinen GTPasen gefunden werden. Es lag daher die Vermutung nahe, daß ROCK eine molekulare Schaltstelle bildet, über die eine SMN-Defizienz einen Effekt auf das Aktin-Cytoskelett ausüben kann. Als molekulare Brücke zwischen SMN und ROCK könnte dabei das Protein Profilin 2 dienen. Dieses Protein war bereits als SMN-Interaktionspartner beschrieben worden, aber auch als ein direkter Bindungspartner von ROCK. Unsere Arbeitsgruppe hat in einem neuartigen zellulären in vivo System nachweisen können, dass Profilin tatsächlich mit SMN interagiert. Die Bindungsstelle auf dem SMN-Protein konnte durch Deletionsanalysen eingrenzt werden. Profilin bindet an Prolin-Reste, so dass gezielte Mutagenesen mehrerer Prolin-Reste vorgenommen wurden. Das SMN-Protein weist im C-terminalen Bereich mehrere Poly-Prolin Sequenzen auf. Eine dieser Sequenzen konnte mit dem neuen Protein-Protein Interaktionsassay als wichtig

für die Profilin-Bindung bestimmt und damit erstmals der Poly-Prolin Region im SMN-Protein eine Funktion zugewiesen werden. Interessanterweise wurde in unmittelbarer Nähe eine Punktmutation eines Serin-Restes bei einer SMA-Patientin Typ II gefunden. Diese Punktmutation und weitere Punktmutationen des SMN-Proteins wurden generiert und im Protein-Interaktionsassay getestet. Dabei zeigte sich, dass nur bei Veränderung des Serin-Restes 230 in einen Leucin-Rest in der Nähe der Poly-Prolin-Sequenz eine Abnahme der Profilin-Bindung gefunden werden konnte. Dies unterstreicht die Bedeutung der Befunde. Hinsichtlich der Verteilung der mutierten Proteine im Zellkern zeigten sich keine Unterschiede zum Wildtyp-Protein, wohl aber hinsichtlich der neuronalen Differenzierung. Die Serin-Mutante wies hier ein deutlich verringertes Neuritenwachstum - welches als morphologisches Kriterium für neuronale Differenzierung herangezogen wurde - auf. Profilin ist selbst ein Substrat von ROCK und wird differentiell phosphoryliert. Vorarbeiten hatten gezeigt, dass es in einem zellulären SMA-Modell zu einer Hyperphosphorylierung kommt. Wir konnten nun im Rückenmark von SMA-Mäusen diesen Effekt ebenfalls deutlich beobachten. Da kein anti-Phospho-Profilin-Antikörper verfügbar war, wurden diese Analysen in einem 2D-Gelsystem durchgeführt. Es ließ sich ebenfalls zeigen, daß die Phosphorylierung von Profilin das Neuritenwachstum beeinflusst. Dazu wurden Mutanten hergestellt und getestet, die eine konstitutive bzw. eine fehlende Phosphorylierung simulierten. Diese Befunde gestatten einen neuen Blick auf die molekulare Pathogenese der Spinalen Muskelatrophie und definieren eine potentielle Zielstruktur für eine therapeutische Intervention. Am Projekt waren insgesamt 20 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler deutscher Hochschulen beteiligt, darunter die MHH mit den Instituten für Neuroanatomie, Physiologische Chemie, Toxikologie und Neurophysiologie sowie Arbeitsgruppen der Universitäten Göttingen, Würzburg und Köln.

Nölle A., Zeug A., van Bergeijk J., Tönges L., Gerhard R., Brinkmann H., Al Rayes S., Hensel N., Schill Y., Apkhazava D., Jablonka S., O´mer J., Srivastav R.K., Baasner A., Lingor P., Wirth B., Ponimaskin E., Niedenthal R., Grothe C., Claus P. (2011): The Spinal Muscular Atrophy disease protein SMN is linked to the Rho-kinase pathway via profilin. Human Molecular Genetics 20: 4865-4878.

■ Projektleitung: Claus, Peter (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Institute für Neurophysiologie, Toxikologie und Physiologische Chemie der MHH; Förderung: MWK-Graduiertenförderung durch das ZSN Hannover; Röchling-Stiftung

Weitere Forschungsprojekte

Etablierung Polysialinsäure-basierter Gerüste als Nervenimplantate

■ Projektleitung: Grothe, Claudia (Prof. Dr.); Förderung: DFG-Forschergruppe (2 Projekte: 548/20-3, 548/20-4)

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

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

Biohybride Nerveninterponate zur Steigerung der peripheren Nervenregeneration

■ Projektleitung: Grothe, Claudia (Prof. Dr.); Haastert-Talini, Kirsten (Prof. Dr.); Förderung: European Commission EU-FP7-HEALTH-2011-278612 (Koordination MHH)

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)

Entwicklung eines „intelligenten" Nerveninterponates

■ Projektleitung: Haastert-Talini, Kirsten (Prof. Dr.); Förderung: Internationale Stiftung Neurobionik

Evaluation des Effektes eines Peptidfragmentes des C3bot-Proteins auf die Regeneration peripherer Nerven

■ Projektleitung: Haastert-Talini, Kirsten (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Just, Ingo (Prof. Dr.); Förderung: Stiftung Sibylle Assmus

Originalpublikationen

Haastert-Talini K, Schmitte R, Korte N, Klode D, Ratzka A, Grothe C. Electrical Stimulation Accelerates Axonal and Functional Peripheral Nerve Regeneration across Long Gaps. J Neurotrauma 2011;28(4):661-674

Heurich B, El Idrissi NB, Donev RM, Petri S, Claus P, Neal J, Morgan BP, Ramaglia V. Complement upregulation and activation on motor neurons and neuromuscular junction in the SOD1 G93A mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. J Neuroimmunol 2011;235(1-2):104-109

Huelsenbeck SC, Rohrbeck A, Handreck A, Hellmich G, Kiaei E, Roettinger I, Grothe C, Just I, Haastert-Talini K. C3 Peptide Promotes Axonal Regeneration and Functional Motor Recovery after Peripheral Nerve Injury. Neurotherapeutics 2012;9(1):185-198

Jungnickel J, Eckhardt M, Haastert-Talini K, Claus P, Bronzlik P, Lipokatic-Takacs E, Maier H, Gieselmann V, Grothe C. Polysialyltransferase-overexpression in Schwann cells mediates different effects during peripheral nerve regeneration. Glycobiology 2012;22(1):107-115

Korte N, Schenk HC, Grothe C, Tipold A, Haastert-Talini K. Evaluation of periodic electrodiagnostic measurements to monitor motor recovery after different peripheral nerve lesions in the rat. Muscle Nerve 2011;44(1):63-73

Kreutzer M, Seehusen F, Kreutzer R, Pringproa K, Kummerfeld M, Claus P, Deschl U, Kalkul A, Beineke A, Baumgärtner W, Ulrich R. Axonopathy Is Associated with Complex Axonal Transport Defects in a Model of Multiple Sclerosis. Brain Pathol 2011;DOI: 10.1111/j.1750-3639.2011.00541.x

Meixner M, Jungnickel J, Grothe C, Gieselmann V, Eckhardt M. Myelination in the absence of UDP-galactose:ceramide galactosyltransferase and fatty acid 2 -hydroxylase. BMC Neurosci 2011;12:22

Nölle A, Zeug A, van Bergeijk J, Tönges L, Gerhard R, Brinkmann H, Al Rayes S, Hensel N, Schill Y, Apkhazava D, Jablonka S, Omer J, Srivastav RK, Baasner A, Lingor P, Wirth B, Ponimaskin E, Niedenthal R, Grothe C, Claus P. The Spinal Muscular Atrophy disease protein SMN is linked to the Rho-kinase pathway via profilin. Hum Mol Genet 2011;20(24):4865-4878

Ratzka A, Baron O, Grothe C. FGF-2 Deficiency Does Not Influence FGF Ligand and Receptor Expression during Development of the Nigrostriatal System. PLoS One 2011;6(8):e23564

Ratzka A, Kalve I, Özer M, Nobre A, Wesemann M, Jungnickel J, Köster-Patzlaff C, Baron O, Grothe C. The co-layer method as an efficient way to genetically modify mesencephalic progenitor cells transplanted into 6-OHDA rat model of Parkinson's disease. Cell Transplant 2011;DOI: 10.3727/096368911X586774

Seitz M, Grosheva M, Skouras E, Angelova SK, Ankerne J, Jungnickel J, Grothe C, Klimaschewski L, Hubbers CU, Dunlop SA, Angelov DN. Poor functional recovery and muscle polyinnervation after facial nerve injury in fibroblast growth factor-2(-/-) mice can be improved by manual stimulation of denervated vibrissal muscles. Neuroscience 2011;182:241-247

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. S. 209-224

Abstracts

2011 wurden 13 Abstracts publiziert.

Promotionen

Baron, Olga (Dr. rer. nat.): Role of basic fibroblast growth factor (FGF-2) during development of mesencephalic dopaminergic neurons of substantia nigra in mice.

Master

Schill, Yvonne (M.Sc.): Regulation des Myosin-Systems bei der Spinalen Muskelatrophie.

Stipendien

Hensel, Niko (Dipl.-Biochem.): Doktorandenstipendium der Studienstiftung des Deutschen Volkes.

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

Hensel, Niko (Dipl.-Biochem.): Reisestipendium der Initiative SMA.

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

Wissenschaftspreise

Förthmann, Benjamin (Dipl.-Biochem.): Posterpreis der Patientenorganisationen SMA Trust und Jennifer Trust for SMA für "The intranuclear mobility and neuronal differentiation capacity of the Survival of Motoneuron protein is regulated by FGF-2".

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Grothe, Claudia (Prof. Dr.): Mitglied im Kuratorium der Stiftung Sibylle Assmus; gutachterliche Tätigkeiten für die DFG und andere Organisationen der Forschungsförderung; 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 (Prof. 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 • www.mh-hannover.de/institute/zellbiologie/

Forschungsprofil

Die Aufnahme von rezeptorgebundenen Nährstoffen und Signalmolekülen sowie ihr gerichteter Transport zwischen zellulären Kompartimenten sind für die Homöostase eukaryotischer Zellen von elementarer Bedeutung. Dieser Transport ist unter Anderem bei der Aufnahme von Partikeln und deren Prozessierung im Rahmen der Immunabwehr sowie der Rückresorption von Plasmabestandteilen im proximalen Tubulus der Niere bedeutsam.

Im Mittelpunkt des Forschungsinteresses der Abteilung stehen:

1) die Aufklärung der molekularen Mechanismen bei Clathrin-abhängigen Transportprozessen;
2) die Entwicklung nanobiotechnologischer Ansätze zur Nutzung von Clathrinnetzwerken auf Oberflächen;
3) Untersuchungen der Funktion von „lipid rafts" bei Beladung und Transport von MHC-Molekülen;
4) Aufklärung der Funktion von Clathrin und Adaptoren bei der Phagozytose;
5) zellbiologische Charakterisierung von Umbauprozessen nach Implantation von unterschiedlichen Biomaterialien sowie moduliert durch die einwirkenden mechanischen Stimuli;
6) Untersuchungen zur Funktion von Amphiphysinen in den Epithelzellen des proximalen Tubulus der Niere.

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

Forschungsprojekte

Untersuchung von Clathrin - abhängigen Prozessen auf Oberflächen

Die Bildung von Clathrin-bedeckten Vesikeln ist in eukaryotischen Zellen ein konservierter Prozess, der für den Hauptteil der rezeptorvermittelten Endozytose und den Transport zwischen Zellorganellen essentiell ist. Neben Rezeptoren und Frachtmolekülen finden auch Viren und Bakterien über die Clathrin-vermittelte Endozytose ihren Weg in die Zelle. Clathrin ist ein sehr gut charakterisiertes Makromolekül, das in allen eukaryotischen Zellen nachweisbar ist. Es setzt sich aus drei großen, sogenannten „schweren" und drei wesentlich kleineren „leichten Ketten" zusammen. Die schweren Ketten bilden stabile Trimere (Triskelia). Die Triskelia sind in der Lage, sich in Lösung in Käfige zusammenzulagern, die in ihrer Geometrie den sogenannten Buckminster-Fullerenen entsprechen. Clathrin bindet über Adaptoren wie z.B. Epsin an die innere Seite der Zellmembran. Epsin besitzt Epsin-N-Terminal Homology-Domäne (ENTH-Domäne), über die es Phosphatidylinositol 4,5-Phosphat-haltige Membranen binden kann. Dabei treibt Epsin eine amphiphatische Helix wie einen Keil zwischen die Phospholipide und bewirkt dadurch eine Krümmung der Membran. C-Terminal von der ENTH-Domäne gelegen befinden sich unter Anderem zwei Bindungsmotive für Clathrin. Clathringitter kommen in lebenden Zellen an flachen und sich einstülpenden Membranabschnitten (sich bildende Vesikel) vor. In eukaryotischen Zellen ist neben Clathrin und Adaptoren eine Vielzahl akzessorischer Proteine an der Entstehung von Transportvesikeln beteiligt. In den letzten zehn Jahren wurden die Eigenschaften von Membran krümmenden Proteinen und ihre Funktion in der Vesikelbildung eingehend erforscht. Die Erkenntnisse auf diesem Gebiet stellten die Rolle des Clathrins als treibende Kraft bei der Krümmung der Membran und somit der Bildung der Vesikel immer mehr in Frage. Hinzu kamen theoretische Berechnungen, nach deren Ergebnis die Energie des sich zusammenlagernden Clathrins nicht ausreicht, um flache Membranen in Vesikel zu verformen. Neuere Computersimulationen widersprechen allerdings diesen Berechnungen.

Um die Frage zu klären, ob Clathrin in der Lage ist, Membranen zu krümmen, haben wir ein in vitro System etabliert, in dem Clathrin über modifizierte Adaptoren und Lipide an Liposomen gebunden wird. Bei der Rekonstitution der Liposomen wurden den natürlichen Lipiden Nickel-chelierende Phospholipide beigefügt („DGS Ni-NTA"). Der Komplex aus Nickel und Nitriloessigsäure (Ni-NTA) ist in der Lage, spezifisch und hoch affin Imidazolseitengruppen der Aminosäure Histidin zu binden. Für die Rekrutierung des Clathrins an die Membran wurde ein Fragment des Epsins verwendet, das in der Lage ist Clathrin zu binden, aber keine ENTH-Domäne enhält (ΔENTH) und deshalb keine Membrankrümmungen verursachen kann. Das Epsin Fragment beginnt an seinem N-Terminus mit einer Folge von sechs Histidinen („H6"), und ist somit in der Lage, die Membran der Liposomen affin und spezifisch über Ni-NTA-Lipide zu binden. Die sukzessive Inkubation von Ni-NTA-haltigen Liposomen mit dem H6-ΔENTH Epsin und Clathrin bei 4˚C führte zur Ausbildung flacher, annähernd perfekt hexagonaler Gitter auf den Liposomen (Abbildung 1A in der Aufsicht und in Abbildung 1C im Schnitt). Wurde die Bindung von Clathrin allerdings bei 37˚C vorgenommen, bildeten sich Clathrin-bedeckte Membraneinstülpungen (Abbildung 1B Aufsicht & Abbildung 1D Schnitt). Die erste Schlussfolgerung aus diesen Experimenten ist, dass Clathrin in der Lage ist, Membran zu krümmen und so die Bildung von Vesikeln voranzutreiben. Somit konnte belegt werden, dass bei physiologischer Temperatur die Energie der Clathrinzusammenlagerung hinreichend für die Krümmung von Membranen in Vesikelform ist. Die Abhängigkeit der Krümmung zur Temperatur ist durch die Temperaturabhängigkeit der Elastizität der Membran zu erklären. Diese ist bei 4˚C deutlich erniedrigt, wodurch eine Membrankrümmung durch Clathrin offensichtlich unterbunden wird.

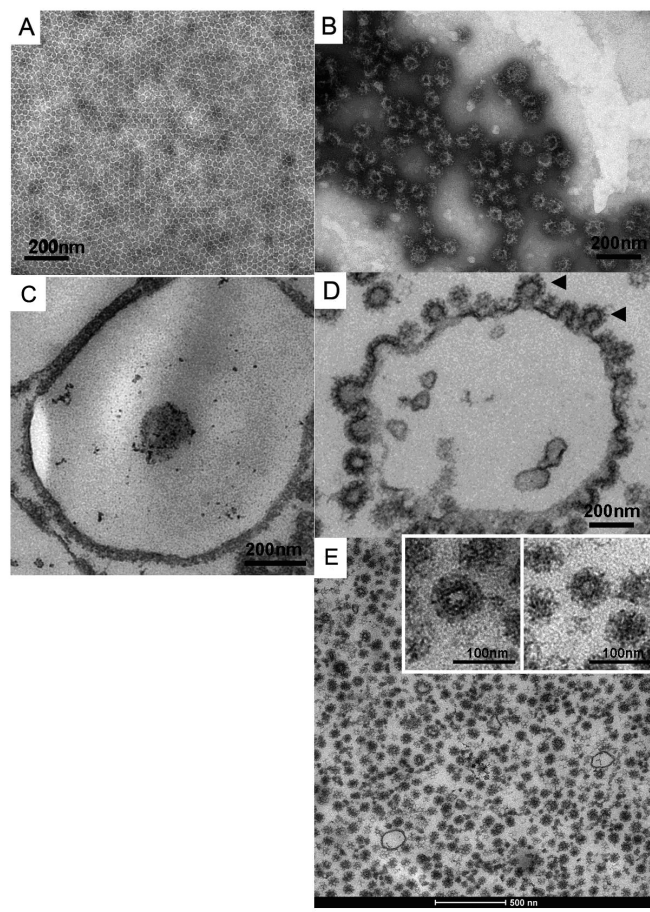


Abb. 1: Elektronenmikroskopische Aufnahmen von Clathrin-bedeckten Liposomen: A: Negativ kontrastiertes flaches Clathrin auf Liposomen. B: Negativ kontrastierte Clathrin-haltige Membranknospen. C. Ultradünnschnitt von Liposomen beschichtet mit flachem Clathringitter. D: Ultradünnschnitt von Liposomen mit Einschnürungen erzeugt mit Clathrin. E: Abgeschnürte, Clathrinbedeckte Vesikel.

In lebenden Zellen werden Clathrin-bedeckte Knospen (vergl. Abbildung 1D, Pfeilspitzen) durch die Mechano-GTPase Dynamin freigesetzt. Dynamin bindet an den Hals der Knospen und katalysiert durch seine durch GTP-Hydrolyse getriebene Konformationsänderung die Abschnürung der Vesikel von der Donormembran. Tatsächlich konnten wir diesen Vorgang in vitro rekonstituieren. Durch die simultane Inkubation der H6-ΔENTH Epsin gebundenen Liposomen mit Clathrin, Dynamin und GTP bei 37˚C gelang es quantitativ Clathrin-bedeckte Vesikel freizusetzen. Somit ist es zum ersten Mal gelungen, die Bildung von Clathrinvesikeln vollständig in vitro nachzuvollziehen. Die Abbildung 1E zeigt einen Schnitt durch in vitro generierte Clathrin-umhüllte Vesikel. Weiterhin können nun die Mindestkomponenten und Bedingungen benannt werden, die für die Abschnürung dieser Vesikel von Membranen notwendig sind: Ein Clathrin-bindender Membranadaptor, Clathrin, Dynamin, GTP und eine Temperatur von 22-37˚C. Bei der Charakterisierung des Adaptors H6-ΔENTH Epsin und Clathrins auf Liposomen haben wir außerdem herausgefunden, dass Epsin an geladene Oberflächen bindet und dabei seine Fähigkeit Clathrin zu binden und dessen Zusammenlagerung voran zu treiben behält. So gelingt es zum Beispiel, auf einer sehr flachen, geladenen Kohleoberfläche durch Beschichtung mit H6-ΔENTH Epsin und Clathrin ausgedehnte flache Clathringitter zu erzeugen (Abbildung 2).

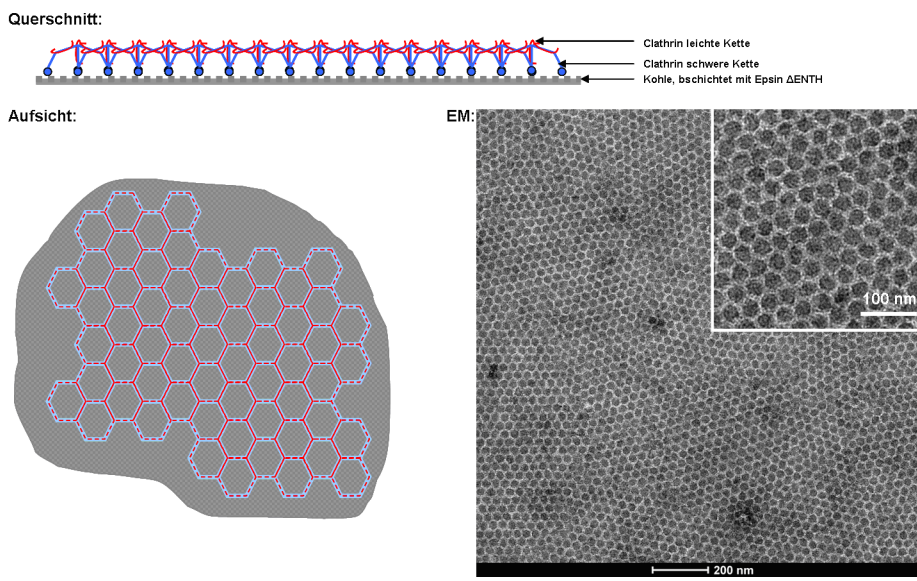


Abb. 2: Schematischer Querschnitt und Aufsicht auf ein Clathringitter. EM: Elektronenmikroskopische Aufsicht eines lipidfrei auf Kohle erzeugten Clathringitters.

Das von uns etablierte in vitro System bietet die Möglichkeit, in weiterführenden Studien Adaptoren und akzessorische Proteine der Clathrin-vermittelten Endozytose unter kontrollierten Bedingungen zu charakterisieren und die Mechanismen ihrer Funktion zu untersuchen. Darüber hinaus ist die Rekonstitution Clathrin-bedeckter Vesikel in vitro, sowie die Beschichtung von Oberflächen mit regelmäßigen Clathringittern von biotechnologischer Bedeutung.

Große und flache Netzwerke von Clathrin können auch auf Liposomen generiert werden (Abbildung 1A,C). Die Gitter zeigen hier zwar ebenfalls sporadisch Defekte auf, jedoch ist es aufgrund der lateralen Beweglichkeit des auf dem Lipid verankerten Adaptors Epsin denkbar, fehlerfreie, flache Gitter herzustellen, die von dem Liposom intakt gelöst werden können und als Molekularfilter oder Trägerstruktur verwendet werden können. Liposomen werden im Bereich der Medizin bereits erforscht, um sie für den Transport von Medikamenten und zur Generierung von Impfstoffen

einzusetzen. In der Zukunft könnten Liposomen - basierte Systeme die Herstellung von komplexen Naturstoffen oder sogar Treibstoffen ermöglichen. Eine Anwendung für Clathrin in diesem Bereich wäre zum einen die Stabilisierung der Liposomen, die Formgebung und vor allem die Vergrößerung der Oberfläche durch regelmäßige Einstülpungen der Membran (siehe Abbildung 1B,D). Oberflächenabhängige Prozesse könnten so effizienter ablaufen. Die Beschichtung der Liposomenoberfläche böte neben der Stabilisierung auch die Möglichkeit, gezielt Enzyme in definiertem Abstand zur Membran und zueinander zu koordinieren. Außerdem kann das Clathrinnetzwerk eine Immobilisierung von formstabilen Liposomen erleichtern. Die auf Liposomen künstlich erzeugten Einstülpungen können in dem hier vorgestellten System außerdem einfach und effizient in uniforme (~80-90nm), Clathrin-bedeckte Vesikel abgeschnürt werden (Abbildung 1E). Dies könnte die Möglichkeit bieten, den Inhalt der Liposomen, von denen die Vesikel abgeschnürt werden, einheitlich und effizient zu „verpacken". So könnten nicht nur Wirkstoffe inkorporiert werden, sondern ganze Enzymkomplexe. Das Verhältnis von Membranoberfläche pro Wirkstoff/ Enzymkomplex würde so deutlich verbessert werden.

Die Beschichtung von Festphasenoberflächen mit regelmäßigen Clathringittern kann als vielfältige Basis für nanobiotechnologische und nanomedizinische Anwendungen von besonderem Wert sein. Modifizierte Clathringitter könnten z.B. bei der Beschichtung von Oberflächen zum Einsatz kommen, um deren Immunogenität zu verändern. Die Struktur des Clathrins macht es besonders leicht, ein bereits vorhandenes Clathringitter zu modifizieren. So besteht die Möglichkeit, die Clathrin leichten Ketten als „Ankerpunkte" für Enzyme oder andere Moleküle zu nutzen (siehe Schema Abbildung 2). Im Gitter stehen N-, sowie der C-Terminale Segmente der leichten Ketten als unstrukturierte und daher flexible Bindungspartner, oder Anknüpfungspunkte zur Verfügung. Das Fusionsprotein aus GFP (Grün Fluoreszierendes Protein) und den leichten Ketten ist bereits seit langem im Gebrauch und inhibiert die Zusammenlagerung des Clathrins nicht. Auch eine Verwendung als „Biotemplate" für die Architektur anorganischer Katalysatoren und Elektroden ist denkbar. Das hexagonale Clathringitter ermöglicht so z.B. die Festlegung des Abstandes zweier Interaktionspartner zueinander.

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

Weitere Forschungsprojekte

Molekularer Mechanismus der Fc-Rezeptor-vermittelten Phagozytose in Makrophagen

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

Funktion der Mikrotubuli bei der sekundären Membranumhüllung von Herpes-Simplex-Virus

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

Funktion von pUL51 bei der Genomverpackung des Cytomegalie-Virus

■ Projektleitung: Bauerfeind, Rudolf (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Virologie; Förderung: beim Kooperationspartner

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

Funktions-Ultrastrukturanalyse des Gelenkknorpels in verschiedenen Säugetierspecies

■ Projektleitung: Brandes, Gudrun (Dr. med.); Förderung: REBIRTH

Zellbiologie der mit einem resorbierbaren Magnesium-Gitter unterstützten Herzwand- und Gefäßimplantaten aus biologischen Materialien in Großtiermodellen

■ Projektleitung: Brandes, Gudrun (Dr. med.); Kooperationspartner: Schilling, Tobias (Dr.med.), Haverich, Axel

(Prof. Dr.med.), HTTG; Förderung: DFG (SFB599 - Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen)

Ultrastrukturelle Untersuchung zur Verbesserung der Reparatur oberflächlich lädierter Sehnen bei Pferden

■ Projektleitung: Brandes, Gudrun (Dr. med.); Kooperationspartner: Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med. PhD), Klinik für Unfallchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover; Geburek, Florian (Dr. med. vet.), Klinik für Pferde, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover; Förderung: TiHo (Az 33.9-42502-04-08/1622)

Ultrastrukturelle Untersuchung von Myelozyten nach Stimulation mit GmCSF im murinen induzierbaren p14-Knockout-Modell

■ Projektleitung: Brandes, Gudrun (Dr.med.); Kooperationspartner: Klein, Christoph (Prof. Dr. med. Dr. sci. nat.); Förderung: DFG (SFB566 durch Klein, Christoph)

Ultrastruktur der Skelettmuskelfasern von Mäusen mit einer W4R-Mutation im Muslce LIM Protein

■ Projektleitung: Brandes, Gudrun (Dr. med.); Kooperationspartner: Kraft, Theresa (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Molekular- und Zellphysiologie

Bin 1 (Amphiphysin 2): Seine Rolle in Entwicklung und Funktion der Niere

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

Detergenzresistente Membranen als Modelle für "lipid rafts"

■ Projektleitung: Lindner, Robert (Dr.rer.nat.), Szaroszyk, Malgorzata (M.Sc), Möller, Hanna (M.Sc)

Originalpublikationen

Brandes G., Khayami M., Peck C. T., Baumgartner W., Bugday H., Wewetzer K.. Cell surface expression of 27C7 by neonatal rat olfactory ensheathing cells in situ and in vitro is independent of axonal contact. Histochem.Cell Biol.; 2011;135(4):397-408

Hahn A., Brandes G., Wagener P., Barcikowski S.. Metal ion release kinetics from nanoparticle silicone composites. J.Control.Release; 2011;154(2):164-170

Lam E., Ramke M., Groos S., Warnecke G., Heim A.. A differentiated porcine bronchial epithelial cell culture model for studying human adenovirus tropism and virulence. J.Virol.Methods; 2011;178(1-2):117-123

Radtke C., Allmeling C., Waldmann K. H., Reimers K., Thies K., Schenk H. C., Hillmer A., Guggenheim M., Brandes G., Vogt P. M.. Spider silk constructs enhance axonal regeneration and remyelination in long nerve defects in sheep. PLoS One; 2011;6(2):e16990

Rode K., Döhner K., Binz A., Glass M., Strive T., Bauerfeind R., Sodeik B.. Uncoupling uncoating of herpes simplex virus genomes from their nuclear import and gene expression. J.Virol.; 2011;85(9):4271-4283

Scheele U., Erdmann S., Ungewickell E. J., Felisberto-Rodrigues C., Ortiz-Lombardia M., Garrett R. A.. Chaperone role for proteins p618 and p892 in the extracellular tail development of Acidianus two-tailed virus. J.Virol.; 2011;85(10):4812-4821

Song P., Groos S., Riederer B., Feng Z., Krabbenhoft A., Manns M. P., Smolka A., Hagen S. J., Neusch C., Seidler U.. Kir4.1 channel expression is essential for parietal cell control of acid secretion. J.Biol.Chem.; 2011;286(16):14120-14128

Voelkel C., Galla M., Dannhauser P. N., Maetzig T., Sodeik B., Schambach A., Baum C.. Pseudotype-independent non-specific uptake of gammaretroviral and lentiviral particles in human cells. Hum.Gene Ther.; 2012;23(3):274-286

Wagener P., Brandes G., Schwenke A., Barcikowski S.. Impact of in situ polymer coating on particle dispersion into solid laser-generated nanocomposites. Phys.Chem.Chem.Phys.; 2011;13(11):5120-5126

Abstracts

2011 wurden 9 Abstracts publiziert.

Institut für Molekular- und Zellphysiologie

Direktor: Prof. Dr. Bernhard Brenner

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

Forschungsprofil

Im Zentrum der wissenschaftlichen Interessen des Instituts stehen die molekularen Grundlagen von Bewegungs- und Transportprozessen im menschlichen Organismus, sowie Erkrankungen durch Mutationen in den für diese Bewegungsprozesse verantwortlichen Motorproteinen. Zu solchen Bewegungsprozessen gehören der intrazelluläre Transport, Formänderungen von Zellen sowie die Fortbewegung von Zellen und Organismen. Diese vielfältigen Funktionen werden von drei Motorproteinfamilien erfüllt, den Myosinen, die mit Aktinfilamenten interagieren, den Kinesinen und Dyneinen. Letztere erzeugen Kräfte und Bewegungen im Zusammenspiel mit Mikrotubuli. Motorproteine können als Einzelmoleküle agieren, wie etwa beim Transport von Vesikeln, oder sind in komplexen Strukturen wie Myofibrillen oder Flagellen organisiert, um im Zusammenspiel makroskopische Kräfte und Bewegungen zu erzeugen. Durch eine Vielzahl von Erkrankungen wird die Relevanz der Motorproteine verdeutlicht. Diese Erkrankungen sind durch Veränderungen in den Motorproteinen selbst oder in modulierenden Proteinen verursacht. Beispiele sind die Familiäre Hypertrophische Kardiomyopathie (HCM oder FHC), degenerative Erkrankungen der Motoneurone, die Alzheimer-Demenz oder die Metastasierung von Tumoren.

Ziele der Forschungsprojekte sind einerseits die molekularen Grundprinzipien der Erzeugung von Kräften und Bewegungen mittels struktureller Umlagerungen in den Motorproteinen, sowie deren Koppelung an die Hydrolyse von ATP. Ein weiteres Ziel ist aufzuklären, wie Mutationen in Motorproteinen über veränderte Funktion zu Krankheitsbildern wie der familiären hypertrophischen Kardiomyopathie führen. Darüber hinaus erlauben primäre funktionelle Auswirkungen solcher Mutationen Rückschlüsse auf die funktionelle Relevanz einzelner Strukturelemente der Motorproteine. Durch Einführen gezielter Veränderungen und Expression veränderten Motorproteine in geeigneten Expressionssystemen, z.B. E. coli, Dictyostelium discoideum oder Insektenzellen, kann die funktionelle Bedeutung 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 und des resultierenden Krankheitsbildes zu identifizieren.

Um diesen Zielen näher zu kommen haben wir im Jahr 2011 zwei neue Projekte initiiert. In Kooperation mit Heiner Niemann, Institut für Nutztiergenetik am FLI Mariensee, haben wir begonnen ein Grosstiermodell (Schwein) mit einer von uns untersuchten FHC-Mutation in der Kopfdomäne des kardialen Myosins zu etablieren. Dies wird erlauben, die völlig unklare Entwicklung des FHC-Phänotyps systematisch aufzuklären. Darüber hinaus haben wir in Kooperation mit Ulrich Martin und Robert Zweigerdt (LEBAO) begonnen aus Hautfibroblasten von FHC-Patienten, über induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen), Kardiomyozyten zu generieren. Unser Ziel ist über ein solches "Zellmodell" einerseits primäre funktionelle Veränderungen auch ohne skelettmuskuläre und myokardiale Biopsien betroffener Patienten charakterisieren zu können, andererseits, als möglichen innovativen therapeutischen Ansatz, die Mechanismen der ungleichen Expression von Wildtyp- und mutiertem Myosin sowie Wege zur Unterdrückung der Expression mutierten Myosins zu eruieren.

Für diese Ziele haben wir weitere notwendige Methoden etabliert, um an kleinsten Proben, z.B. Myofibrillen, oder direkt am Einzelmolekül mittels Laserfalle und TIRF-Mikroskopie auch über iPSC-Kardiomyozyten funktionelle Auswirkungen von FHC-Mutationen erkennen und charakterisieren zu können.

Forschungsprojekte

Familial Hypertrophic Cardiomyopathy: Mutation effects and secondary adaptations in cardiomyocytes
Familial Hypertrophic Cardiomyopathy (FHC) is the most frequent genetically transmitted cardiac disease with a prevalence of 1:500. It is often characterized by asymmetric hypertrophy of the left ventricular (LV) wall and the interventricular septum and by an increased risk for sudden cardiac death particularly in young adults. Myocyte disarray and interstitial fibrosis are hallmarks of FHC. Nearly all genotyped FHC cases revealed mutations in sarcomeric proteins. Yet, the underlying mechanisms initiating disease development and adaptational processes of the myocardium are still largely unknown.

To investigate the mechanisms triggering FHC pathogenesis we focused on mutations in the β-cardiac myosin heavy chain (β-MyHC) gene (MYH7). MYH7 mutations are responsible for approximately 30-40% of all genotyped FHC cases. The β-MyHC isoform is expressed in ventricular myocardium and in slow-twitch skeletal muscle fibers and we previously focused on studying functional effects of different β-MyHC-missense mutations in slow-twitch fibers of M. soleus which we obtained from FHC patients. Data on functional effects or adaptations in human ventricular myocardium with FHC-related β-MyHC-mutations, however, are scarce. For us, a unique opportunity opened up for a direct comparison of effects on myocardium vs. slow twitch skeletal muscle when two severely affected FHC patients carrying β-MyHC-mutation R723G (MyHC723) underwent heart transplantation and LV myocardium became available. We had previously characterized the MyHC723 effects in M. soleus fibers from one of these patients and found reduced calcium-sensitivity in soleus fibers and a 20% increase in maximum force generation. The force increase was found to be due to increased molecular stiffness of the individual mutated myosin heads.

Yet, the two FHC patients suffered from end-stage heart failure (HF), which at the cardiomyocyte level is characterized by desensitization of the β-adrenergic pathway resulting in e.g., dephosphorylation of cardiac troponin I (cTnI), myosin binding protein C (cMyBP-C), and titin. By studying cardiomyocytes from the patients with mutation R723G and comparing the data to our previous work on M. soleus fibers we had the chance to disentangle primary functional effects of the mutation from (mal)adaptive mechanisms activated in FHC myocardium. This is an essential prerequisite when searching for a common trigger of hypertrophy and possible heart failure in FHC to understand the FHC pathomechanism.

We employed measurements of force and calcium sensitivity on isolated cardiomyocytes (Fig. 1A) in combination with gel-electrophoretic analyses of protein phosphorylation and isoform composition as well as structural studies by light- and electron microscopy of the two FHC MyHC723 patient's ventricular tissue to address this question. As healthy control, cardiomyocytes isolated from LV tissue of non-transplanted donor hearts were used.

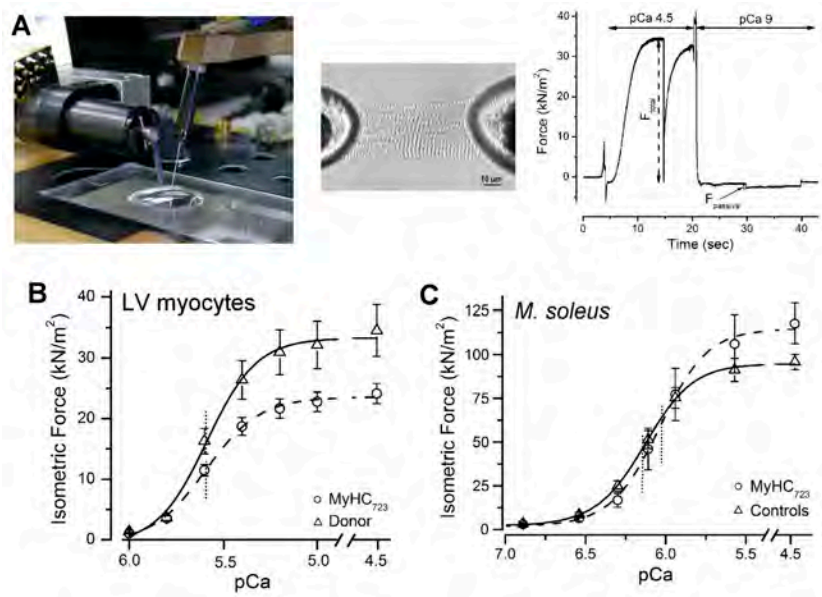


Fig. 1: Measurements of force and calcium sensitivity. (A) Cardiomyocyte experimental setup with force transducer (right) and motor for length control (left) of a cardiomyocyte, which is mounted to the tip of the needles(A, left); Cardiomyocyte from the septum of one of the MyHC723-patients mounted between motor and force transducer (A, middle); Original force record of single MyHC723-myocyte (A, right). (B) Absolute forces vs. pCa of cardiomyocytes from donor and MyHC723-patients. (C) Absolute forces vs. pCa of M. soleus fibers of healthy controls and of MyHC723-patient H27. Dotted vertical lines in (B) and (C) indicate respective pCa50 values.

In mechanically isolated, triton-permeabilized MyHC723-cardiomyocytes maximum force was 31% lower and calcium-sensitivity was unchanged compared to non-failing donor cells (Fig. 1B). In M. soleus fibers the same mutation, in contrast, caused a 23% higher maximum force and reduced calcium-sensitivity compared to controls (Fig. 1C). To identify potential causes of this discrepancy, protein phosphorylation was analyzed. Similar to previous observations in HF, we found reduced phosphorylation of troponin I and T, myosin binding protein C, and myosin light chain 2 in failing MyHC723-myocardium compared to donor. After adjustment of PKA-dependent phosphorylation of the cardiomyocytes, comparable reduced MyHC723 calcium-sensitivity ($\Delta pCa50=0.11$) in cardiomyocytes as in M. soleus fibers was found. Yet, phosphorylation of PKA sites as well as dephosphorylation of PP-1 sites did not restore maximum force of MyHC723 myocytes (data not shown).

Maximum force generation of the myocytes, however, strongly depends on the myofibrillar density per cross-sectional area of the cells and the structural integrity and proper orientation of the myofibrils. Histological sections (Fig. 2A) of myocardial tissue of both MyHC723 patients demonstrated extended areas with intercellular connective tissue which was most pronounced in the septum. This was not seen in donor myocardium. Electron microscopy (Fig. 2B) revealed massive changes in ultrastructure of MyHC723 compared to donor cardiomyocytes. We observed not only Z-disc irregularities but also pronounced disarray and highly significant reduction in density of myofibrils by 26% in MyHC723 cardiomyocytes compared to donor. The structural deficits of MyHC723 cardiomyocytes most likely account for the reduced maximum force in MyHC723-cardiomyocytes and thus for the discrepancy between cardiomyocytes and M. soleus fibers of these FHC patients.

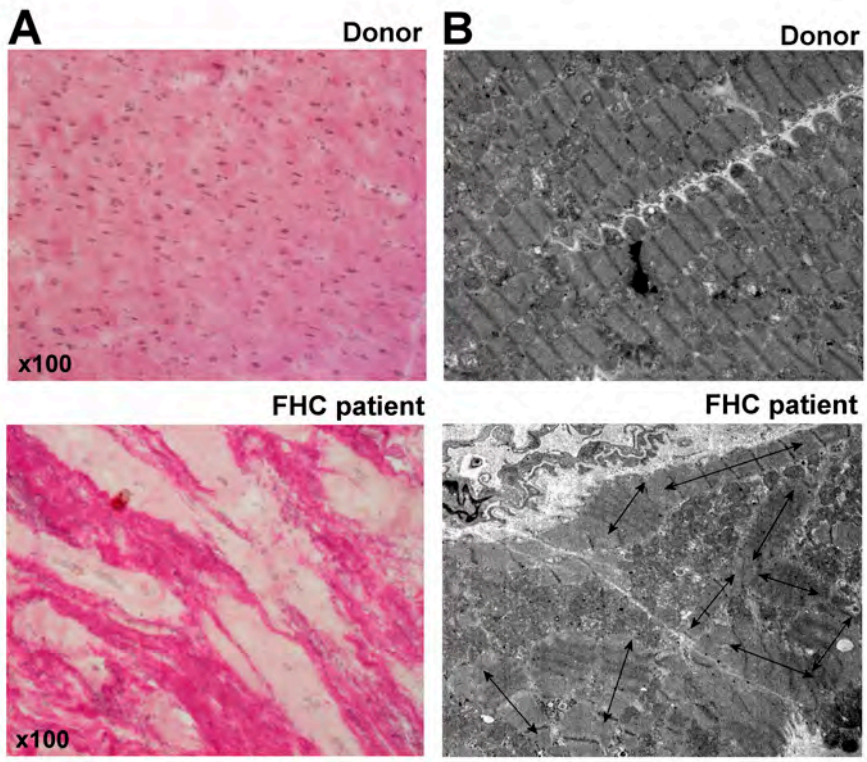


Fig. 2: Light- and electron-microscopy of myocardial tissue and myocyte ultrastructure. (A) Different from donor myocardium, LV myocardium of patients H27 and H29 shows large areas with interstitial connective tissue (dark red in Elastica van Gieson-stained sections). (B) At the subcellular level, LV myocardium from donor has well ordered myofibrils and sarcomeres, while in both patients (H27 and H29) Z-discs are irregular, myofibrillar axes are highly variable (disarray, indicated by double arrows) and myofibrillar density is reduced (magnification: 4400x).

The observations indicate that contractile function of MyHC723 cardiomyocytes of FHC patients at an advanced stage of the disease is determined by compensatory mechanisms of the myocardium like hypophosphorylation of sarcomeric proteins and secondary structural changes that mask the direct effects of the mutation seen in previous studies on M. soleus fibers from patients with the same mutation. On the other hand, secondary adaptations, e.g. increased calcium-sensitivity by changes in protein phosphorylation commonly seen in end-stage heart failure, are obscured by the primary effects of mutation R723G. These (mal)adaptations, however, fail to compensate abnormal function as they are not selective for mutated vs. wild-type myosin and thus do not equalize the primary functional differences. As we could only characterize the functional status of the MyHC723-cardiomyocytes at the time of transplantation, the primary trigger and early stages of the development of typical FHC phenotype features remain unknown. Refined longitudinal imaging studies on myocardium of genotyped family members beginning at very young age or in a suitable large animal model with cardio-vascular physiology similar to humans are needed to fully understand FHC-pathogenesis.

■ Projektleitung: Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: van der Velden, Jolanda (Prof. Dr.), VU Amsterdam, NL; Stienen, Ger (Prof. Dr.), VU Amsterdam, NL; Francino, Antonio (Dr.), Hospital Clinic Barcelona, E; Navarro-Lopez, Francino (Prof. Dr.), Hospital Clinic Barcelona, E; Dos Remedios, Christobal, Univ. Sydney, AUS; Brandis, Almuth (Dr.), Institut für Pathologie, MHH; Förderung: MHH, DFG

Weitere Forschungsprojekte

Funktionelle Auswirkungen von FHC-assoziierten Mutationen in der Myosin-Kopfdomäne. Biomechanische Untersuchungen an Muskelfasern aus M. soleus-Biopsien von FHC-Patienten

■ Projektleitung: Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Navarro-Lopez, Francesco (Prof. Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Francino, Antonio (Dr.), Hospital Clinic Barcelona, E; Perrot, Andreas, Charité, Berlin; McKenna, William, The Heart Hospital, Univ. College London, UK; Förderung: DFG

Relative Quantifizierung des Anteils an wildtyp - und mutiertem ß-kardialem Myosin auf mRNA und Protein-Ebene in myokardialem Gewebe (auf Einzelzellebene) und Soleusbiopsien von FHC-Patienten

■ Projektleitung: Montag, Judith (Dr.), Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Pich, Andreas (Prof. Dr.), Institut f. Toxikologie, MHH; Förderung: DFG, StrucMed

Expressionsanalyse mutierter ß-Myosin-mRNA in laser-mikrodissektierten Kardiomyozyten aus Patienten mit Familiärer Hypertropher Kardiomyopathie

■ Projektleitung: Montag, Judith (Dr.); Kooperationspartner: Wissel, Kirsten (Dr.), HNO-Klinik, MHH; Förderung: HiLF

Auswirkung von HCM-assoziierten Mutationen in der Kopfdomäne des ß-kardialen Myosins auf den ATP-Umsatz. Analyse am individuellen Myosinmolekül mittels TIRF-Mikroskopie

■ Projektleitung: Brenner, Bernhard (Prof. Dr.), Scholz, Tim (Dr.); Kooperationspartner: Kraft, Theresia (Prof. Dr.), MHH; Navarro-Lopez, Francesco (Prof. Dr.), Hospital Clinic Barcelona, E; Francino, Antonio (Dr.), Hospital Clinic Barcelona, E; Förderung: DFG

Entwicklung eines zellulären Modells für FHC mittels Kardiomyozyten aus induzierten pluripotenten Stammzellen, die aus Hautfibroblasten von FHC Patienten mit Myosinmutationen generiert werden

■ Projektleitung: Kraft, Theresia (Prof. Dr.), Brenner, Bernhard (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Martin, Ulrich (Prof. Dr.), HTTG-Chirurgie, MHH; Zweigerdt, Robert (Dr.), HTTG Chirurgie, MHH; Francino, Antonio (Dr.), Hospital Clinic Barcelona, E; Navarro-Lopez, Francesco (Prof. Dr.), Hospital Clinic Barcelona, E.

Generierung eines FHC-Schweinemodells mit Punktmutation im ß-kardialen Myosin zur Charakterisierung der Pathogenese der FHC

■ Projektleitung: Brenner, Bernhard (Prof. Dr.), Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Niemann, Heiner (Prof. Dr.), FLI, Institut f. Nutztiergenetik, Mariensee

Charakterisierung von Kontraktionseigenschaften und Ca++-Transienten isolierter Kardiomyozyten bei Hypertrophie-Entwicklung von Mäusen mit muscle RING finger (MuRF) Protein-knock-out sowie adulten Rattenkardiomyozyten unter Einfluss von Lopoteichonsäure bei gram-positiver Sepsis

■ Projektleitung: Geers-Knörr, Cornelia (Dr.), Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Niederbichler, Andreas (Dr.), Unfallchirurgie/Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Universität Regensburg; Alekov, Alexi Kirilov (Prof. Dr.), Institut f. Neurophysiologie, MHH; Fielitz, Jens (Prof. Dr.), Charité, MDC, Berlin; Förderung: DFG

ATP-Umsatz des individuellen Myosinmoleküls. Analyse mittels TIRF-Mikroskopie

■ Projektleitung: Brenner, Bernhard (Prof. Dr.), Scholz, Tim (Dr.); Kooperationspartner: Kojima, Hiroaki (Dr.), Kansai Advanced Research Institute, Kobe, Japan; Förderung: DFG

Änderung von Kraftbeitrag und Steifheit des Myosinmoleküls im Verlauf seines Kraftschlages. Messungen mittels Laserfalle

■ Projektleitung: Brenner, Bernhard (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Steffen, Walter (PD Dr.), Molecular- und Zellphysiologie, MHH; Förderung: DFG

Molekulare Grundlage der Funktionsweise von Myosin 2

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

3D Rekonstruktion der Motordomäne des muskulären Myosins

■ Projektleitung: Hodgkinson, Julie L. (Dr.); Kooperationspartner: Morris, Edward (Dr.), The Institute of Cancer Research, London, UK

Charakterisierung der Motormechanik einzelner Dyneinmoleküle mit Hilfe der Laserfalle

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

Wirkungsmechanismen kleinmolekularer Hemmstoffe auf mitotische Kinesinmoleküle

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

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

■ Projektleitung: Scholz, Tim (Dr.); Kooperationspartner: Mandelkow, Eckhard (Prof. Dr.), DZNE und CAESAR Institut, Bonn; Förderung: DFG

Klasse 1 Myosine als Regulatoren von Mikrotubulidynamik und Kinesinfunktion

■ Projektleitung: Scholz, Tim (Dr.); Kooperationspartner: Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr.), Biophysikalische Chemie, MHH; 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, Kristina (Prof.), Dept. Chemistry Biochemistry,University of Göteborg, Schweden; Cartron, Jean-Pierre (Dr.), Centre National de la Transfusion Sanguine, INSERM, Paris, Frankreich; Rojek, Aleksandra (Dr.), Dept. Anatomy, University of Aarhus, Dänemark; Deen, Peter M.T. (Prof.), Dept. Physiology, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, Niederlande; Förderung: DFG

CO2-Permeabilität künstlicher Lipid-Bilayer-Membranen

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

Mechanismus der Interaktion des Anionenaustauschers AE1 und der cytosolischen Carboanhydrase II

■ Projektleitung: Endeward, Volker (Dr.), Gros, Gerolf (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Supuran, Claudiu (Prof.), Dept. Chemistry, Universität Florenz, Italien; Sly, William S. (Prof.), Dept. Biochemistry and Molecular Biology, St. Louis University School of Medicine, St. Louis, USA; Alper, Seth (Prof.), Harvard University Medical School, Boston, USA; Papadopoulos, Symeon (Prof.), Institut für Vegetative Physiologie, Universität Köln; Förderung: DFG

Originalpublikationen

Boron WF, Endeward V, Gros G, Musa-Aziz R, Pohl P. Intrinsic CO2 permeability of cell membranes and potential biological relevance of CO2 channels. Chemphyschem 2011;12(5):1017-1019

Hanke N, Scheibe RJ, Manukjan G, Ewers D, Umeda PK, Chang KC, Kubis HP, Gros G, Meissner JD. Gene regulation mediating fiber-type transformation in skeletal muscle cells is partly glucose- and ChREBP-dependent. Biochim Biophys Acta 2011;1813(3):377-389

Jensen MH, Watt J, Hodgkinson JL, Gallant C, Appel S, El-Mezgueldi M, Angelini TE, Morgan KG, Lehman W, Moore JR. Effects of basic calponin on the flexural mechanics and stability of F-actin. Cytoskeleton (Hoboken) 2012;69(1):49-58

Meissner JD, Freund R, Krone D, Umeda PK, Chang KC, Gros G, Scheibe RJ. Extracellular signal-regulated kinase 1/2-mediated phosphorylation of p300 enhances myosin heavy chain I/beta gene expression via acetylation of nuclear factor of activated T cells c1. Nucleic Acids Res 2011;39(14):5907-5925

Rump A, Scholz T, Thiel C, Hartmann FK, Uta P, Hinrichs MH, Taft MH, Tsiavaliaris G. Myosin-1C associates with microtubules and stabilizes the mitotic spindle during cell division. J Cell Sci 2011;124(Pt. 15):2521-2528

Scholz T, Vicary JA, Jeppesen GM, Ulcinas A, Hörber JK, Antognozzi M. Processive behaviour of kinesin observed using micro-fabricated cantilevers. Nanotechnology 2011;22(9):095707

Tripathi S, Schultz I, Becker E, Montag J, Borchert B, Francino A, Navarro-Lopez F, Perrot A, Özcelik C, Osterziel KJ, McKenna WJ, Brenner B, Kraft T. Unequal allelic expression of wild-type and mutated beta-myosin in familial hypertrophic cardiomyopathy. Basic Res Cardiol 2011;106(6):1041-1055

Abstracts

2011 wurden 17 Abstracts publiziert.

Promotionen

Al-Afif, Shadi (Dr. med.): Molekularbiologische Herstellung und Expression von Dihydropyridinrezeptor-Tandemkanälen zur Untersuchung der Elektromechanischen Kopplung im Skelettmuskel.

Seebohm, Benjamin (Dr. med.): Der Konverter als Zentrum der elastischen Verformung des Myosinkopfes: Evidenz durch Kardiomyopathie-assoziierte Myosinmutationen.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Brenner, Bernhard (Prof. Dr.): Gutachter für DFG, Baden-Württemberg-Stiftung, 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 inländische und ausländische Forschungsförderungs-Institutionen und diverse Zeitschriften.

Endeward, Volker (Dr.): Gutachter für diverse Zeitschriften.

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

Institut für Neurophysiologie

Direktor: Prof. Dr. Christoph Fahlke

Tel.: 0511/532-2777 • E-Mail: fahlke.christoph@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/neurohysiologie

Forschungsprofil

Unser wissenschaftliches Hauptinteresse gilt der molekularen und zellulären Physiologie erregbarer Zellen. Schwerpunkte unserer Arbeit sind die Aufgaben, die diese Transportproteine auf der Organebene erfüllen, zelluläre Prozesse, die dem Einbau dieser Proteine in bestimmten Membranabschnitten zu Grunde liegen und die molekularen Mechanismen, mit denen sie Ionen durch Membranen transportieren. Wir bearbeiten hierbei nicht nur normale Vorgänge in gesunden Zellen und Organen, sondern untersuchen auch pathologischen Prozesse in erblichen Formen von Schwerhörigkeit, Myotonie, Epilepsie oder Nierenfunktionsstörungen 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

Anionentransport durch das kochleäre Motorprotein Prestin

Die akustische Wahrnehmung beruht auf der Umwandlung akustischer Reize in elektrische Signale, die dann in das zentrale Nervensystem weitergeleitet werden. Diese Signaltransduktion wird durch innere Haarzellen im Innenohr vermittelt. Es gibt im Innenohr aber auch noch eine verwandte, aber funktionell andere Art von Zellen, die äußeren Haarzellen. Diese verstärken aktiv sensorische Signale und sind so eine Grundlage für die außergewöhnliche Sensitivität des menschlichen Hörsystems.

Die kochleäre Verstärkung beruht auf schnellen Formänderungen der äußeren Haarzellen. Diese Formänderungen müssen, um den Frequenzumfang des menschlichen Ohres zu umfassen, mit hoher Frequenz erfolgen. Derartige Längenänderungen werden daher nicht durch zytoplasmatische Motorproteine, die beispielsweise der Muskelkontraktion oder der Bewegung von Zellorganellen in Neuronen zu Grunde liegen, sondern werden durch ein membranständiges Motorprotein, Prestin, vermittelt. Prestin wandelt elektrische Signale in mechanische Längenänderungen umsetzt und verursacht so Konformationsänderungen der äußeren Haarzelle.

Prestin gehört zu einer Klasse von Anionentransportproteinen, der so genannten SLC26 Familie. Andere Mitglieder vermitteln beispielsweise den Austausch von Chlorid und Jodid in der Schilddrüse, den Chlorid-Bikarbonat-Austausch im Pankreas und im Darm und die Sulfataufnahme in Knorpelzellen. Es stellte sich damit die Frage, ob Prestin auch Transportfunktionen ausführt. Wir haben dazu Prestin von R. norvegicus in Säugetierzellen exprimiert und mittels der „patch-clamp" Technik untersucht. Es zeigte sich in diesen Experimenten, dass das Prestin in der Tat eine Anionenleitfähigkeit zeigt.

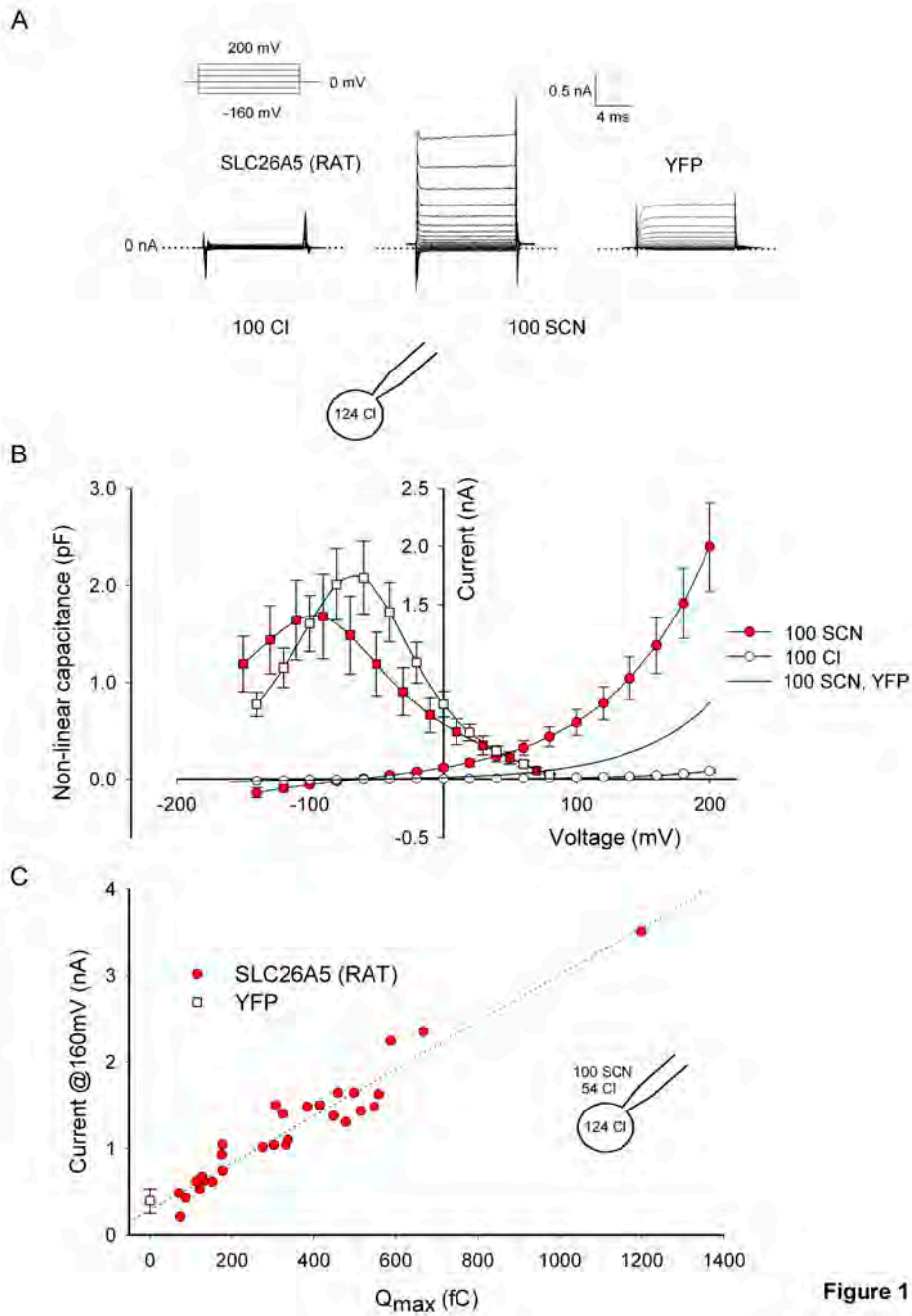
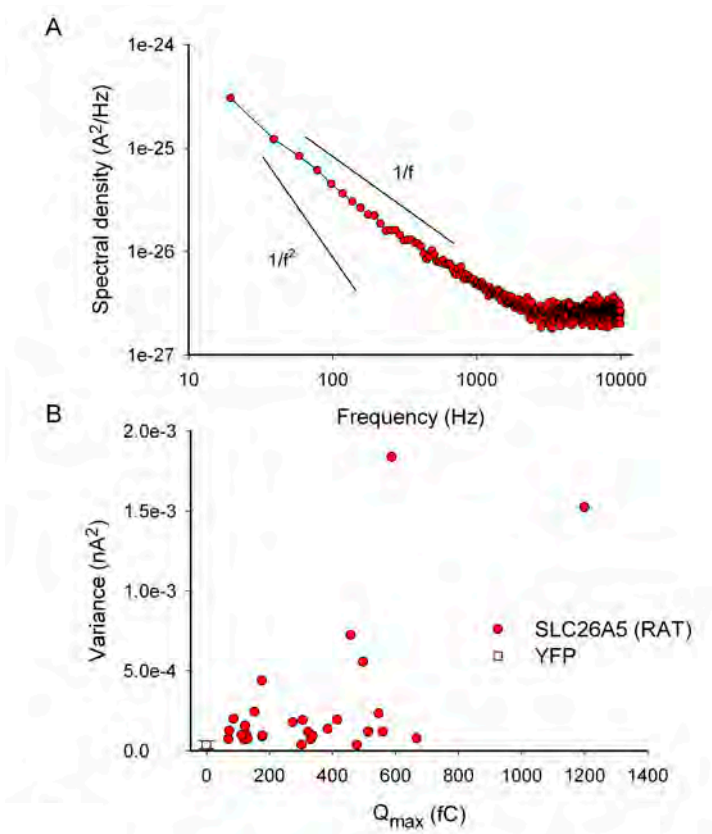


Abb. 1: Prestin kann SCN- Ströme leiten A: Repräsentative Ströme einer Kulturzelle, die heterolog Prestin exprimiert, vor und nach Wechsel von normaler Ringer-Lösung auf eine SCN-basierte Lösung. B: Gemittelte Kapazitäten und Anionenstromamplituden von mindesten acht Zellen, die Prestin exprimieren. C: Anionenströme sind proportional zu spannungsabhängigen Kapazitäten und damit zur Anzahl exprimierter Prestin-Moleküle. Daten von 30 verschiedenen Zellen.

Abbildung 1 zeigt ein typische Ableitung von einer Zelle, die Prestin exprimiert und zunächst in normaler Cl-basierte Extrazellulärlösung abgeleitet wurde. Danach wurde die extrazelluläre Lösung gewechselt, so dass SCN- hauptsächliches extrazelluläres Anion wurde. Prestin zeigt zwei verschiedene Stromkomponenten. Die erste ist ein kapazitiver Strom, der sich aus Konformationsänderungen von Prestin ergibt. Dieser kapazitive Strom ist die Grundlage der biologischen Funktion von Prestin und kann durch Anregung mit einem wellenförmigen Spannungsprotokoll und der Bestimmung der Phasenverschiebung zwischen Strom- und Spannungssignal bestimmt werden. Die zweite Stromkomponente ist ein Ionenstrom. Dieser ist in Abwesenheit von Cl- praktisch nicht existent, kann aber in Anwesenheit von SCN- leicht abgeleitet werden.

Die heterologe Expression eines Membranproteins könnte endogene Kanäle hochregulieren. Falls der beobachtete Anionenstrom durch Prestin selbst vermittelt würde, ist ein linearer Zusammenhang zwischen spannungsabhängigen Kapazititäten und Prestin Anionenströmen zu erwarten. Aus diesem Grunde haben wir kapazitive und Anionenströme für eine Vielzahl von Zellen beobachtet und diese beiden Parameter gegeneinander aufgetragen. Es zeigte sich ein klar linearer Zusammenhang. der beibachtete Anionenstrom wird nicht durch endogene Anionenkanäle, sondern durch Prestin selber vermittelt.

In einem nächsten Schritt wurde die Transportrate einzelner Prestin-Moleküle mittels Rauschanalyse untersucht (Abbildung 2). Bei der Rauschanalyse wird die Einzelmolekülstromamplitude aus der Varianz der makroskopischen Stromamplitude bestimmt. Makroskopische Ionenströme, die durch Überlagerung vieler Ionenkanäle mit hoher Einzelkanalamplitude entstehen, zeigen ein ausgeprägteres Rauschen als Ströme aus sehr kleinen Einzelamplituden.



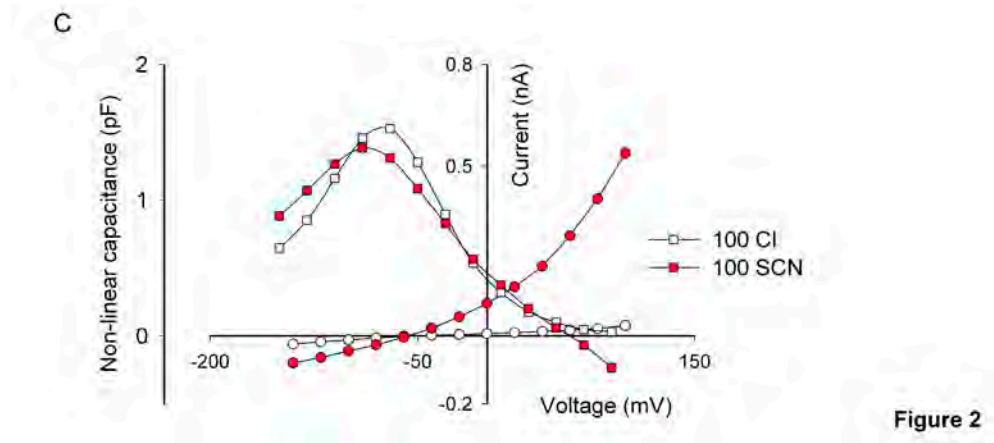


Abb. 2: Rauschanalyse an Prestin Anionenströmen A: Gemitteltes Powerspektrum bei + 200 mV. Die Linien geben die Vorhersagen für 1/f und 1/f2 Rauschen. B: Das beobachtete Stromrauschen wird nicht durch Prestin verursacht. Es gibt keinen Zusammenhang zwischen Stromvarianz und Zellkapazität und damit mit der Anzahl funktioneller Prestin-Moleküle. C: Repräsentative Anionenströme und Zellkapazitäten vor und nach Wechsel von normaler Ringer-Lösung auf eine SCN-basierte Lösung.

Es stellte sich heraus, dass der Prestin-Anionenstrom mit Stromvarianzen assoziiert ist, die unter der Auflösegrenze liegen. Daraus ist zu folgern, dass Prestin Anionen mit sehr kleinen Einzeltransportraten leitet.

Die SLC26 Familie umfasst eine Reihe von Anionenaustauschern, und aus diesem Grunde könnte auch Prestin als Anionenaustauscher Anionen gegeneinander durch die Membran transportieren. Die Messung von Umkehrpotentialen in der Anwesenheit zweier verschiedener Anionen, Cl- und SCN-, bei unterschiedlichen Konzentrationsverhältnissen erlaubt, einen solchen Transportmechanismus auszuschließen (Abb. 3). Die Anionenbewegung durch Prestin ist an kein anderes Ion gekoppelt. Prestin transportiert Anionen entweder als Uniporter oder als Kanal mit sehr geringer Einzelkanalamplitude.

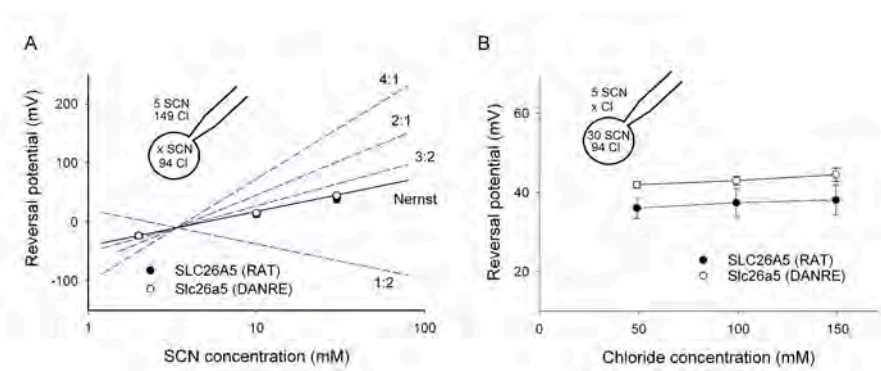


Abb. 3: Prestin transportiert SCN- ohne Kopplung an den Transport anderer Anionen. A: Stromumkehrpotenziale für verschiedene [Cl-] und [SCN-]. B: Umkehrpotenziale in der Anwesenheit von SCN- sind unabhängig von [Cl-].

Prestin ist damit ein multifunktionelles Transportprotein und kann sowohl kapazitive Ströme als auch Anionenströme vermitteln. Der Wechsel von extrazellulären Cl- auf SCN- führt nur zu einer geringfügigen Veränderung des kapazitiven Stroms, aber zu dramatischen Veränderungen des Anionenstromes (Abb. 3C). Dies deutet darauf hin, das Prestin nicht beide Transportfunktionen gleichzeitig auszuführen kann, sondern es einen Wechsel zwischen den beiden Transportmechanismen gibt. Prestin kann entweder als Motorprotein oder als Anionentransportmolekül funktionieren.

Die geringen Stromamplituden ergeben sich höchstwahrscheinlich aus einer niedrigen Wahrscheinlichkeit, mit der Prestin als Anionentransporter funktionieren kann.

■ Projektleitung: Fahlke, Christoph (Prof. Dr.)

Weitere Forschungsprojekte

Funktion neuronaler Glutamat-Transporter

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

Molekulare Mechanismen von ClC Anionenkanälen und -Transportern

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

Funktion von multifunktionellen SLC26 Anionentransportern

■ Projektleitung: Fahlke, Christoph (Prof. Dr.)

Molekulare Mechanismen der Regulation von spannungsabhängigen Kalziumkanälen durch zytoplasmatische akzessorische Untereinheiten

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

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

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

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

■ Projektleitung: Ponimaskin, Evgeni (Prof. Dr.)

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

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

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

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

Molekulare Funktion und zelluläre Aufgaben von ClC Anionenaustauschern

■ Projektleitung: Alekov, Alexi (Prof. Dr.)

Chloridkanalfehlfunktionen durch krankheitsverursachende Mutationen

■ Projektleitung: Fahlke, Christoph (Prof. Dr.); Förderung: Muscular Dystrophy Association

Originalpublikationen

Aydin D, Filippov MA, Tschäpe JA, Gretz N, Prinz M, Eils R, Brors B, Müller UC. Comparative transcriptome profiling of amyloid precursor protein family members in the adult cortex. BMC Genomics; 2011;12:160

Böhm M, Apel M, Sugawara K, Brehler R, Jurk K, Luger TA, Haas H, Paus R, Eiz-Vesper B, Walls AF, Ponimaskin E, Gehring M, Kapp A, Raap U. Modulation of basophil activity: A novel function of the neuropeptide alpha-melanocyte-stimulating hormone. J Allergy Clin Immunol; 2011;DOI: 10.1016/j.jaci.2011.11.012

Chen C, Wirth A, Ponimaskin E. Cdc42: An important regulator of neuronal morphology. Int J Biochem Cell Biol; 2012;44(3):447-451

Guseva D, Zerwas M, Xiao MF, Jakovcevski I, Irintchev A, Schachner M. Adhesion molecule L1 overexpressed under the control of the neuronal Thy-1 promoter improves myelination after peripheral nerve injury in adult mice. Exp Neurol; 2011;229(2):339-352

Hanke N, Scheibe RJ, Manukjan G, Ewers D, Umeda PK, Chang KC, Kubis HP, Gros G, Meissner JD. Gene regulation mediating fiber-

type transformation in skeletal muscle cells is partly glucose- and ChREBP-dependent. Biochim Biophys Acta; 2011;1813(3):377-389

Keil VC, Funke F, Zeug A, Schild D, Müller M. Ratiometric high-resolution imaging of JC-1 fluorescence reveals the subcellular heterogeneity of astrocytic mitochondria. Pflugers Arch; 2011;462(5):693-708

Machtens JP, Fahlke C, Kovermann P. Noise analysis to study unitary properties of transporter-associated ion channels. Channels (Austin); 2011;5(6):468-474

Machtens JP, Kovermann P, Fahlke C. Substrate-dependent gating of anion channels associated with excitatory amino acid transporter 4. J Biol Chem; 2011;286(27):23780-23788

Manzke T, Niebert M, Koch UR, Caley A, Vogelgesang S, Bischoff AM, Hülsmann S, Ponimaskin E, Müller U, Smart TG, Harvey RJ, Richter DW. Die von Serotoninrezeptor 1A modulierte Dephosphorylierung des Glyzinrezeptors alpha3: Ein neuer molekularer Mechanismus der Atmungskontrolle zur Kompensation opioidinduzierter Atemdepression ohne Verlust der Analgesie. Schmerz; 2011;25(3):272-281

Miranda-Laferte E, Gonzalez-Gutierrez G, Schmidt S, Zeug A, Ponimaskin EG, Neely A, Hidalgo P. Homodimerization of the Src homology 3 domain of the calcium channel beta-subunit drives dynamin-dependent endocytosis. J Biol Chem; 2011;286(25):22203-22210

Nölle A, Zeug A, van Bergeijk J, Tönges L, Gerhard R, Brinkmann H, Al Rayes S, Hensel N, Schill Y, Apkhazava D, Jablonka S, Omer J, Srivastav RK, Baasner A, Lingor P, Wirth B, Ponimaskin E, Niedenthal R, Grothe C, Claus P. The Spinal Muscular Atrophy disease protein SMN is linked to the Rho-kinase pathway via profilin. Hum Mol Genet; 2011;20(24):4865-4878

Novikova OS, Papusheva EV, Ponimaskin EG, Blinov AG. A retroposition assay for the NLR1Cth from midge Chironomus thummi genome in the Chinese hamster ovary cells. Genetika; 2011;47(6):774-782

Orhan G, Fahlke C, Alekov AK. Anion- and proton-dependent gating of ClC-4 anion/proton transporter under uncoupling conditions. Biophys J; 2011;100(5):1233-1241

Salonikidis PS, Niebert M, Ullrich T, Bao G, Zeug A, Richter DW. An ion-insensitive cAMP biosensor for long term quantitative ratiometric fluorescence resonance energy transfer (FRET) measurements under variable physiological conditions. J Biol Chem; 2011;286(26):23419-23431

Schaenzler M, Fahlke C. Anion transport by the cochlear motor protein prestin. J Physiol; 2012;Pt 2:259-272

Tian Q, Oberhofer M, Ruppenthal S, Scholz A, Buschmann V, Tsutsui H, Miyawaki A, Zeug A, Lipp P, Kaestner L. Optical action potential screening on adult ventricular myocytes as an alternative QT-screen. Cell Physiol Biochem; 2011;27(3-4):281-290

Übersichtsarbeiten

Neuwelt EA, Bauer B, Fahlke C, Fricker G, Iadecola C, Janigro D, Leybaert L, Molnar Z, O'Donnell ME, Povlishock JT, Saunders NR, Sharp F, Stanimirovic D, Watts RJ, Drewes LR. Engaging neuroscience to advance translational research in brain barrier biology. Nat Rev Neurosci; 2011;12(3):169-182

Abstracts

2011 wurden 15 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Fahlke, Christoph (Prof. Dr.): Associate Editor Frontiers in Membrane Physiology and Biophysics.

Alexi Alekov (Prof.Dr.): Editorial Board Member Frontiers in Membrane Physiology and Biophysics.

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

Untersuchungen von Protein-Wirkstoff-Komplexen sind ein weiterer zentraler Bestandteil unserer 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. Am Beispiel der Myosinmotordomäne und der Dynamin GTPasen untersuchen wir allosterisches Verhalten innerhalb und zwischen einzelnen Proteindömänen, sowie den Mechanismus der energetischen Kopplung zwischen allosterischer Bindungsstelle und aktivem Zentrum. Den Einfl uss 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-Lebendzellmikroskpie, hydrodynamische Methoden, Kalorimetrie und Computermodellierung von Proteinen.

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

Forschungsprojekte

Protein-Protein-Wechselwirkungen an der bakteriellen Replikationsgabel

Die Verdoppelung der DNA mit Hilfe der Replikation ist eine Voraussetzung für die Weitergabe der genetischen Information an die Tochterzellen und daher essentiell für die Vermehrung der bakteriellen Zelle. Aus diesem Grund stellt die Replikationsmaschinerie einen guten Angriffspunkt für die Entwicklung neuartiger Antibiotika dar.

Die bakterielle DNA-Replikation startet an einer definierten Stelle auf dem Genom (oriC) durch Laden der DNA-Helikase, die den DNA-Doppelstrang in zwei Einzelstränge auftrennt. Da DNA-Polymerasen nicht in der Lage sind DNA de novo zu synthetisieren, muss die Primase zunächst kurze RNA-Primer herstellen. Diese werden dann durch die DNA-Polymerase III verlängert, wobei ein einzelnes Holoenzym für die Synthese beider Stränge verantwortlich ist. Aufgrund der antiparallelen Anordnung der Stränge im DNA-Doppelstrang und der Tatsache, dass DNA-Polymerasen nur in 5´-3´-Richtung arbeiten, kann nur der Leitstrang kontinuierlich synthetisiert werden, während der Folgestrang in sogenannten Okazaki-Fragmenten synthetisiert wird.

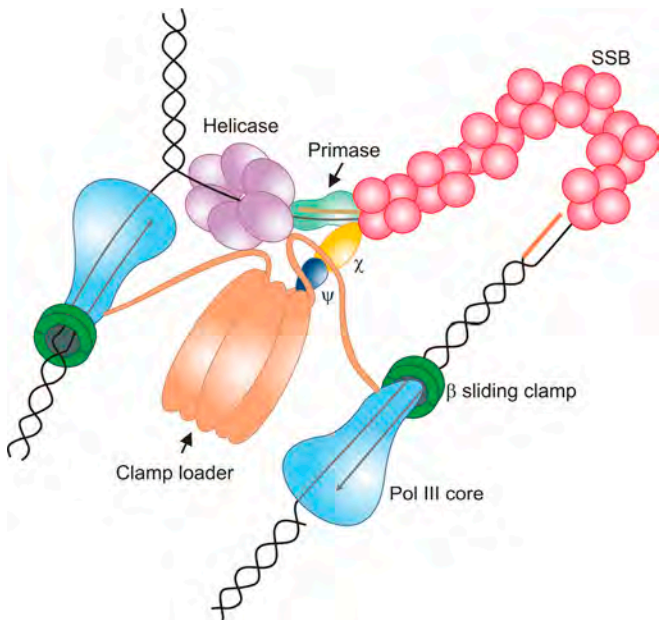


Abb. 1: Schematische Darstellung der Replikationsgabel von E. coli, unter Berücksichtigung der Kooperation von Helikase, Primase, DNA-Polymerase III und Einzelstrang-DNA-bindendem Protein (SSB).

Das für die DNA-Replikation in E. coli verantwortliche DNA-Polymerase III-Holoenzym ist aus zehn verschiedenen Untereinheiten aufgebaut, die sich in drei Subkomplexe gliedern (siehe Abb. 1): Den Polymerasekern, der die Polymerase- und Korrekturleseaktivitäten beinhaltet, die ringförmige beta-Klammer, die für eine stabile Bindung der Polymerase an die DNA sorgt und damit eine prozessive DNA-Synthese ermöglicht und schließlich den sogenannten clamp loader Komplex, der die beta-Klammer öffnet, um sie auf die DNA zu laden. Da die Synthese des Folgestrangs diskontinuierlich erfolgt, treten an der Replikationsgabel Bereiche einzelsträngiger DNA auf, die durch Einzelstrang-DNA-bindende (SSB) Proteine geschützt und in einer für die DNA-Polymerase zugänglichen Konformation gehalten werden müssen. Diese SSB-Proteine sind essentiell für das Überleben der E. coli-Zelle und sind zusätzlich durch eine Reihe von Protein-Protein-Wechselwirkungen maßgeblich an der Organisation des Replikations, Reparatur- und Rekombinationsapparats beteiligt.

Bei der Synthese des Folgestrangs ist nach der Beendigung der Synthese jedes Okazaki-Fragments ein erneutes Laden der beta-Klammer auf den Primer nötig, um die Synthese des nachfolgenden Fragments zu starten. Dazu muss die Primase, die durch Interaktion mit SSB an den Primer gebunden bleibt, von diesem verdrängt werden. Da auch der clamp loader über seine chi-Untereinheit mit SSB wechselwirkt, wird das Umschalten zwischen Primase- und Polymerase-Aktivität durch eine Kompetition um die Bindung an SSB bewirkt.

Zur Wechselwirkung mit anderen Proteinen verfügt SSB über eine stark konservierte C-terminale Region, die für die E. coli-Zelle essentiell ist. Diese ist auch an der Interaktion mit chi beteiligt. Welcher Bereich der chi-Untereinheit der DNA-Polymerase III für die Bindung verantwortlich ist, war hingegen unbekannt. Uns ist es gelungen mit Hilfe von zielgerichteter Mutagenese, analytischer Ultrazentrifugation (AUZ), chemischer Quervernetzung und Massenspektroskopie die entsprechende Region auf chi zu identifizieren. AUZ eignet sich dabei gut zur Charakterisierung von Protein-Protein-Wechselwirkungen, da der entstehende Komplex stets eine höhere Masse und daher meist auch einen höheren Sedimentationskoeffizienten besitzt als die beiden Wechselwirkungspartner alleine. Daher kann man in Sedimentations-Geschwindigkeits-Experimenten freien und gebundenen Wechselwirkungspartner voneinander trennen und Bindungskurven erstellen. Abbildung 2A zeigt dies am Beispiel der Wechselwirkung von SSB und chi Varianten bei denen ein einzelner Tyrosinrest ausgetauscht wurde.

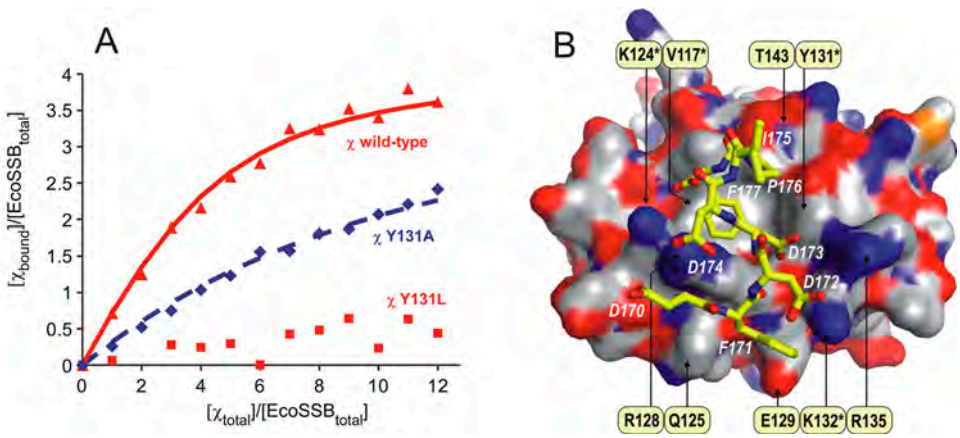


Abb. 2: Wechselwirkung von SSB und der chi-Untereinheit der DNA-Polymerase III A: Analytische Ultrazentrifugation von 2.5 µM SSB in Gegenwart unterschiedlicher Konzentrationen verschiedener chi Mutanten zeigt, dass ein Austausch von Tyrosin 131 gegen Alanin oder Leucin die Affinität zwischen beiden Proteinen deutlich verringert. B: Modell der Wechselwirkung der chi-Untereinheit der DNA-Polymerase III mit dem C-terminalen Bereich von SSB. Die Oberfläche von chi ist entsprechend der Atomladung gefärbt: positiv (blau), negativ (rot), neutral (grau). Die C-terminalen Aminosäurereste von EcoSSB sind als Kugel- und Stab-Modell dargestellt.

Die Analyse der AUZ-Experimente verschiedener Mutanten sowie die Identifizierung einzelner Reste durch chemische Quervernetzung und anschließende Massenspektrometrie erlaubte es uns mit Hilfe von molecular modeling ein Modell der Wechselwirkung beider Proteine aufzustellen (siehe Abb. 2B). Dabei zeigte sich, dass die beiden letzten Aminosäurereste von SSB in einer oberflächenexponierten hydrophoben Tasche von chi gebunden sind. Diese Tasche ist von einer Reihe konservierter positiv geladener Reste umgeben, die mit stark konservierten negativ geladenen Resten der C-terminalen Region von SSB interagieren.

Über die für das Umschalten zwischen Primer-Synthese und Polymeraseaktivität notwendige Interaktion der Primase mit SSB ist weitaus weniger bekannt. Uns ist es in Vorexperimenten gelungen den Bereich von SSB zu identifizieren, der für die Wechselwirkung verantwortlich ist. Außerdem konnten wir einen Komplex von Primase und SSB chemisch kreuzvernetzen und werden diesen nun dazu verwenden die interagierende Domäne der Primase zu identifizieren. Diese Informationen sowie eine genaue Charakterisierung der Kompetition von chi und Primase um den gemeinsamen Bindungspartner SSB, werden dazu beitragen die grundlegenden Vorgänge bei der Replikation des Folgestrangs aufzuklären.

■ 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; Witte, Gregor (Dr.), Genzentrum LMU München; Förderung: DFG

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: Geeves, Michael (Prof. Dr.) University of Kent, Canterbury, U.K.; 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 (FOR629)

Molecular motors-based Nano Devices (MONAD)

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

Zellzyklusabhängige Funktionen von Klasse-1 Myosinen

■ Projektleitung: Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Soldati, Thierry (Dr.), University of Geneva, Genf, Schweiz; Scholz, Tim (Dr.) Institut für Molekular- und Zellphysiologie; Förderung: DFG (FOR629)

Basic Mechanisms of Tissue Formation

■ Projektleitung: Reubold, Thomas (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 (Prof. 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 (Prof. 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

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

■ Projektleitung: Faix, Jan (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Dickinson, Richard (Prof. Dr.), Biomedical Engineering,

University of Florida in Gainsville, 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 (FOR629)

Analysis of cytoskeleton dynamics during phagocytosis and cell migration

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

Struktur und Funktion der Motordomäne der Typ III Restriktionsendonuklease EcoP15I

■ Projektleitung: Alves, Jürgen (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Curth, Ute, (PD, Dr.), Strukturanalyse, MHH; Reuter, Monika (PD, Dr.), Charité, Berlin; Förderung: Keine

Originalpublikationen

Al-Omari M, Korenbaum E, Ballmaier M, Lehmann U, Jonigk D, Manstein DJ, Welte T, Mahadeva R, Janciauskiene S. Acute-Phase Protein alpha1-Antitrypsin Inhibits Neutrophil Calpain I and Induces Random Migration. Mol Med 2011;17(9-10):865-874

Breitsprecher D, Kiesewetter AK, Linkner J, Vinzenz M, Stradal TE, Small JV, Curth U, Dickinson RB, Faix J. Molecular mechanism of Ena/VASP-mediated actin-filament elongation. EMBO J 2011;30(3):456-467

Breitsprecher D, Koestler SA, Chizhov I, Nemethova M, Mueller J, Goode BL, Small JV, Rottner K, Faix J. Cofilin cooperates with fascin to disassemble filopodial actin filaments. J Cell Sci 2011;124(Pt 19):3305-3318

Chinthalapudi K, Taft MH, Martin R, Heissler SM, Preller M, Hartmann FK, Brandstaetter H, Kendrick-Jones J, Tsiavaliaris G, Gutzeit HO, Fedorov R, Buss F, Knolker HJ, Coluccio LM, Manstein DJ. Mechanism and specificity of pentachloropseudilin-mediated inhibition of myosin motor activity. J Biol Chem 2011;286(34):29700-29708

Dames SA, Junemann A, Sass HJ, Schönichen A, Stopschinski BE, Grzesiek S, Faix J, Geyer M. Structure, dynamics, lipid binding, and physiological relevance of the putative GTPase-binding domain of Dictyostelium formin C. J Biol Chem 2011;286(42):36907-36920

de Groot JC, Schlüter K, Carius Y, Quedenau C, Vingadassalom D, Faix J, Weiss SM, Reichelt J, Standfuss-Gabisch C, Lesser CF, Leong JM, Heinz DW, Büssow K, Stradal TE. Structural basis for complex formation between human IRSp53 and the translocated intimin receptor Tir of enterohemorrhagic E. coli. Structure 2011;19(9):1294-1306

Diensthuber RP, Müller M, Heissler SM, Taft MH, Chizhov I, Manstein DJ. Phalloidin perturbs the interaction of human non-muscle myosin isoforms 2A and 2C1 with F-actin. FEBS Lett 2011;585(5):767-771

El Houry Mignan S, Witte G, Naue N, Curth U. Characterization of the chipsi subcomplex of Pseudomonas aeruginosa DNA polymerase III. BMC Mol Biol 2011;12:43

Fenn S, Breitsprecher D, Gerhold CB, Witte G, Faix J, Hopfner KP. Structural biochemistry of nuclear actin-related proteins 4 and 8 reveals their interaction with actin. EMBO J 2011;30(11):2153-2166

Fonfara I, Curth U, Pingoud A, Wende W. Creating highly specific nucleases by fusion of active restriction endonucleases and catalytically inactive homing endonucleases. Nucleic Acids Res 2012;40(2):847-860

Heissler SM, Manstein DJ. Functional characterization of the human myosin-7a motor domain. Cell Mol Life Sci 2012;69(2):299-311

Heissler SM, Manstein DJ. Comparative Kinetic and Functional Characterization of the Motor Domains of Human Nonmuscle Myosin-2C Isoforms. J Biol Chem 2011;286(24):21191-21202

Linkner J, Nordholz B, Junemann A, Winterhoff M, Faix J. Highly effective removal of floxed Blasticidin S resistance cassettes from Dictyostelium discoideum mutants by extrachromosomal expression of Cre. Eur J Cell Biol 2012;91(2):156-160

Linkner J, Witte G, Stradal T, Curth U, Faix J. High-resolution X-ray structure of the trimeric Scar/WAVE-complex precursor Brk1. PLoS One 2011;6(6):e21327

Preller M, Bauer S, Adamek N, Fujita-Becker S, Fedorov R, Geeves MA, Manstein DJ. Structural Basis for the Allosteric Interference of Myosin Function by Reactive Thiol Region Mutations G680A and G680V. J Biol Chem 2011;286(40):35051-35060

Preller M, Chinthalapudi K, Martin R, Knölker HJ, Manstein DJ. Inhibition of Myosin ATPase Activity by Halogenated Pseudilins: A Structure-Activity Study. J Med Chem 2011;54(11):3675-3685

Reubold TF, Wohlgemuth S, Eschenburg S. Crystal structure of full-length Apaf-1: how the death signal is relayed in the mitochondrial pathway of apoptosis. Structure 2011;19(8):1074-1083

Rump A, Scholz T, Thiel C, Hartmann FK, Uta P, Hinrichs MH, Taft MH, Tsiavaliaris G. Myosin-1C associates with microtubules and stabilizes the mitotic spindle during cell division. J Cell Sci 2011;124(Pt. 15):2521-2528

Tkachuk N, Tkachuk S, Patecki M, Kusch A, Korenbaum E, Haller H, Dumler I. The tight junction protein ZO-2 and Janus kinase 1 mediate intercellular communications in vascular smooth muscle cells. Biochem Biophys Res Commun 2011;410(3):531-536

Winkler I, Marx AD, Lariviere D, Heinze RJ, Cristovao M, Reumer A, Curth U, Sixma TK, Friedhoff P. Chemical trapping of the dynamic MutS-MutL complex formed in DNA mismatch repair in Escherichia coli. J Biol Chem 2011;286(19):17326-17337

Wyszomirski KH, Curth U, Alves J, Mackeldanz P, Möncke-Buchner E, Schutkowski M, Krüger DH, Reuter M. Type III restriction endonuclease EcoP15I is a heterotrimeric complex containing one Res subunit with several DNA-binding regions and ATPase activity. Nucleic Acids Res 2011;DOI: 10.1093/nar/gkr1239

Abstracts

2011 wurden 32 Abstracts publiziert.

Promotionen

Rai, Amrita (PhD M.Sc. Biotechnology): Functional characterization of dynamin-like proteins from Dictyostelium discoideum.

Schneider Julia (Dr. rer. nat.): Structure-based design of specific inhibitors for Apicomplexa Myosins.

Master

Lohöfener, Jan(M.Sc.): Structure-Function Relationships of Unconventional Myosins.

Shpigelman, Olga(M.Sc.): Identification of the binding domains of PfEMP1 molecules of Plasmodium falciparum to the receptor ICAM-1.

Bachelor

Gerecht, Karola(B.Sc.): Cloning and Production of Myosin Adaptor domains.

Steinke, Nicola(B.Sc.): Allosterischer Einfluss von Wirkstoffmolekülen auf die Interaktion von beta-kardialem Myosin und kardialem Aktin.

Weidemann, Lena-Christin(B.Sc.): Funktionale Charakterisierung von humanem Myosin-18A.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.): Sprecher der DFG-Forschergruppe 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, von FEBS Letters und FEBS OpenBio; 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, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.

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

Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr.): Gutachter für PLoS ONE, Journal of Muscle Research and Cell Motility, Journal of Neurochemistry.

Faix, Jan (Prof. Dr.): Faix, Jan (PD Dr.): Gutachtertätigkeit für DFG, NSF, Welcome 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.

Patente

Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.), Preller, Matthias (Dr.), Furch, Marcus (Dr.), Kalesse, Markus (Prof. Dr.), Diaz Gomez, Nina (Dr.): Novel means and methods for treating malaria and other parasitic disorders. EP 11 00 7305.3.

Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.), Fedorov, Roman (Dr.), Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr.), Knölker, Hans-Joachim (Prof. Dr.), Martin, Rene (Dr.), Kirst, Juliane (Dr.), Gutzeit, Herwig (Prof. Dr.), Böhl, Markus (Dr.): Means for treating myosin-related diseases. US 2011/0105554 A1.

Forschungseinrichtung Strukturanalyse

- **Direktor: Prof. Dr. Dietmar Manstein**
- **Ansprechpartner: Dr. Roman Fedodrov**

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 gro.er 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, Stoffwechselprodukten und 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 optisch erzeugte Thermophorese (Microscale Thermophoresis), 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.

Forschungsprojekte

Allosterische Kommunikation in Aktomyosin

Bewegungs- und Transportprozesse in biologischen Systemen sind auf die Funktion Molekularer Motoren, wie Myosine, Kinesine und Dyneine, angewiesen. Mitglieder der Superfamilie der Myosine sind an einer Vielzahl verschiedenster Bioprozesse beteiligt, einschließlich Cytokinese, Mitose, Chemotaxis, intrazellulärer Transport von Vesikeln und Organellen u.v.m. Die benötigte Energie für die mechanische Arbeit wird aus der Hydrolyse von ATP erhalten, während Aktinfilamente (F-Aktin) die Pfade darstellen, auf denen sich Myosine fortbewegen. Das Fehlverhalten bestimmter Myosine, ausgelöst durch Mutationen oder Insertions- und Deletionspolymorphismen in den entsprechenden Genen,

die die schweren Ketten von Myosinen kodieren, können zu ernsten Erkrankungen führen. Hierzu zählen verschiedene Formen von Myopathien und neurodegenerative Erkrankungen, die zu Taubheit und Blindheit führen können. Die aktive Verbreitung, das schnelle Wachstums, oder die Penetration von Zellen und Gewebe durch Krebszellen und verschiedenste Pathogene beruht zu weiten Teilen auf der Motoraktivität von Myosinen. Aus diesem Grund ist die effiziente Aktivierung oder Hemmung spezifischer Myosin Motoren unter Verwendung niedermolekularer, wirkstoffähnlicher Substanzen von beträchtlicher medizinischer Bedeutung. Vor kurzem haben wir zwei Vertreter einer Klasse von marinen Naturstoffen entdeckt, die als potente Inhibitoren der Myosinmotoraktivität wirken. Halogenierte Pseudiline (2-Phenylpyrrole) wurden zuvor als antibiotische Produkte der marinen Bakterien Chromobacterium sp., Pseudomonas bromoutilis und Alteromonas luteoviolaceus beschrieben und weisen antitumorale, antimikrobielle und phytotoxische Aktivitäten auf; ferner wirken sie stark hemmend auf humane 12- und 15-Lipoxygenasen und nichtspezifische Leberesterasen.

Pentabrompseudilin (PBP) inhibiert Myosin-2-abhängige Prozesse, unter anderem die isometrische Spannungsentwicklung und die maximale Verkürzungsgeschwindigkeit in Muskelzellen. Aufgrund der unterschiedlichen Häufigkeit verschiedener Myosinisoformen kann PBP auch in zellbiologischen Anwendungen eingesetzt werden, um Myosin-5-abhängige Prozesse, wie Veränderungen der Mitochondrienmorphologie, zu verfolgen. Messungen des ATP-Umsatzes in Gegenwart von F-Aktin und unter Verwendung unterschiedlicher Myosinisoformen zeigen eine Präferenz des Wirkstoffs für Klasse 5 Myosine über Mitgliedern der Klassen 1 und 2. Die höchste Affinität und niedrigste halbmaximale inhibitorische Aktivität (IC50) von etwa 1,2 µM PBP wurde für Myosin-5a gemessen. Das chlorierte Derivat Pentachloropseudilin (PClP) zeigt eine vollkommen andere Spezifität, mit der höchsten inhibitorischen Wirksamkeit gegen Klasse 1 Myosine (IC50 ≈ 1,0 µM) und einem IC50 von nur etwa 100 µM sowohl für Klasse 2 als auch Klasse 5 Myosine. Kristallographische Analyse der PBP- und PClP- Dd Myosin-2 Komplexe deckten eine bisher unbekannte allosterische Bindungstasche in der Myosin-Motordomäne auf, die in der Nähe der Aktinbindungsregion an der Spitze der Motordomäne gelegen ist, etwa 16 Å entfernt von der Nukleotidbindungsstelle (Abbildung 1).

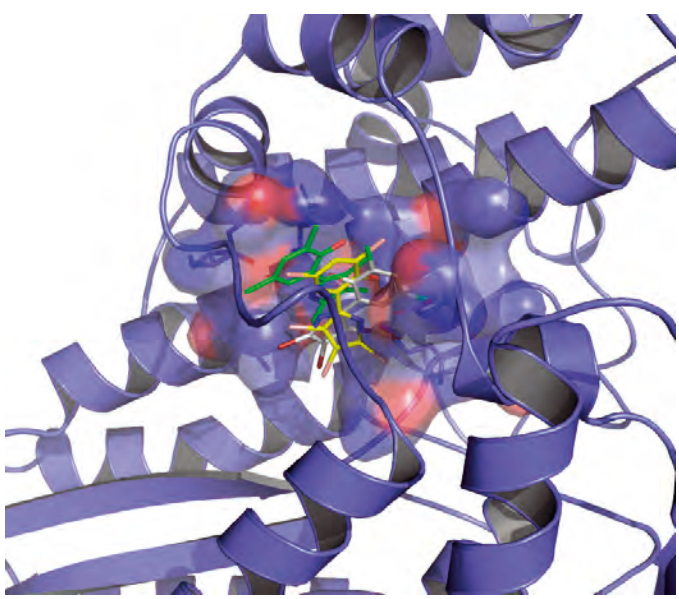


Abb. 1: (A) Vergleich der Kristallstrukturen von Myosin-Inhibitor-Komplexen. Trotz der gleichen allosterischen Bindungstasche unterscheiden sich die drei halogenierten Pseudilinderivate in ihrer Bindungsorientierung und den mit dem Protein eingegangenen Wechselwirkungen.

Umfangreiche Studien zur Struktur-Aktivitätsbeziehung (SAR) einer Reihe von leicht veränderten, halogenierten Pseudilinderivaten wurden durchgeführt, um Aufschluss über den zugrundeliegenden Mechanismus der allosterischen Kopplung zu erhalten. Die Kombination von statischen kristallographischen Ansätzen und kinetischen Experimenten, zusammen mit dynamischen Computersimulationen zeigen einen allosterischen Pfad auf, der die allosterische Bindungsstelle und das aktive Zentrum der Myosinmotordomäne verbindet (Abbildung 2).

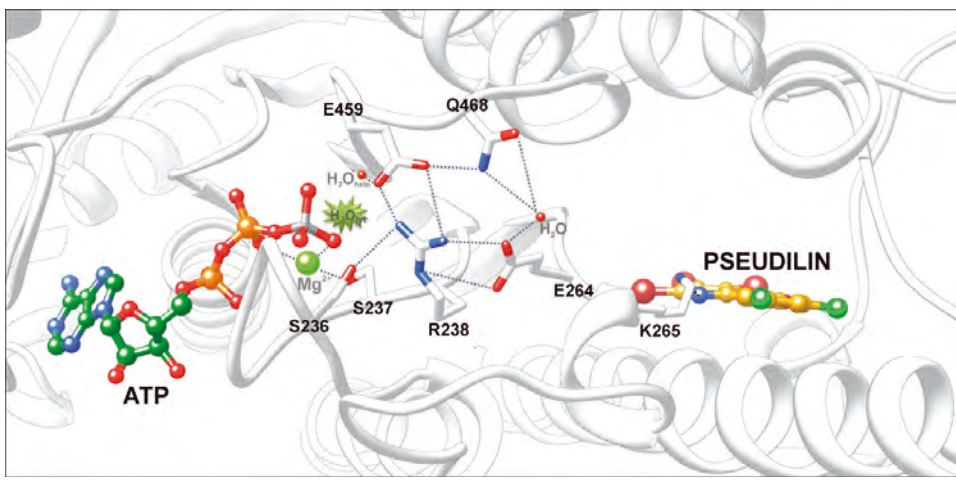


Abb. 2: Schematische Darstellung des Relaiswegs, der die allosterische Tasche und die Nukleotid-Bindungsstelle in der Myosinmotordomäne verbindet.

Orginalpublikationen unter Beteiligung der Einrichtung:

Al-Omari, M., Korenbaum, E., Ballmaier, M., Lehmann, U., Jonigk, D., Manstein, D.J., Welte, T., Mahadeva, R., and Janciauskiene, S. (2011). Acute-phase protein alpha1-antitrypsin inhibits neutrophil calpain I and induces random migration. Mol Med 17, 865-874.

Breitsprecher, D., Kiesewetter, A.K., Linkner, J., Vinzenz, M., Stradal, T.E., Small, J.V., Curth, U., Dickinson, R.B., and Faix, J. (2011). Molecular mechanism of Ena/VASP-mediated actin-filament elongation. EMBO J 30, 456-467.

Breitsprecher, D., Koestler, S.A., Chizhov, I., Nemethova, M., Mueller, J., Goode, B.L., Small, J.V., Rottner, K., and Faix, J. (2011). Cofilin cooperates with fascin to disassemble filopodial actin filaments. J Cell Sci 124, 3305-3318.

Chinthalapudi, K., Taft, M.H., Martin, R., Heissler, S.M., Preller, M., Hartmann, F.K., Brandstaetter, H., Kendrick-Jones, J., Tsiavaliaris, G., Gutzeit, H.O., et al. (2011). Mechanism and Specificity of Pentachloropseudilin-mediated Inhibition of Myosin Motor Activity. J Biol Chem 286, 29700-29708.

Dames, S.A., Junemann, A., Sass, H.J., Schonichen, A., Stopschinski, B.E., Grzesiek, S., Faix, J., and Geyer, M. (2011). Structure, dynamics, lipid binding, and physiological relevance of the putative GTPase-binding domain of Dictyostelium formin C. J Biol Chem 286, 36907-36920.

Diensthuber, R.P., Muller, M., Heissler, S.M., Taft, M.H., Chizhov, I., and Manstein, D.J. (2011). Phalloidin perturbs the interaction of human non-muscle myosin isoforms 2A and 2C1 with F-actin. FEBS Lett 585, 767-771.

de Groot, J.C., Schluter, K., Carius, Y., Quedenau, C., Vingadassalom, D., Faix, J., Weiss, S.M., Reichelt, J., Standfuss-Gabisch, C., Lesser, C.F., et al. (2011). Structural basis for complex formation between human IRSp53 and the translocated intimin receptor Tir of enterohemorrhagic E. coli. Structure 19, 1294-1306.

Faix, J.D. (2011). Established and novel biomarkers of sepsis. Biomark Med 5, 117-130.

Linkner, J., Witte, G., Stradal, T., Curth, U., and Faix, J. (2011). High-resolution X-ray structure of the trimeric Scar/WAVE-complex precursor Brk1. PLoS One 6, e21327.

Fenn, S., Breitsprecher, D., Gerhold, C.B., Witte, G., Faix, J., and Hopfner, K.P. (2011). Structural biochemistry of nuclear actin-related proteins 4 and 8 reveals their interaction with actin. EMBO J 30, 2153-2166.

Heissler, S.M., and Manstein, D.J. (2011). Comparative kinetic and functional characterization of the motor domains of human nonmuscle myosin-2C isoforms. J Biol Chem 286, 21191-21202.

Heissler, S.M., and Manstein, D.J. (2012). Functional characterization of the human myosin-7a motor domain. Cell Mol Life Sci 69, 299-311.

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.

Naue, N., Fedorov, R., Pich, A., Manstein, D.J., and Curth, U. (2011). 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 39, 1398-1407.

Polonais, V., Javier Foth, B., Chinthalapudi, K., Marq, J.B., Manstein, D.J., Soldati-Favre, D., and Frenal, K. (2011). Unusual anchor of a motor complex (MyoD-MLC2) to the plasma membrane of Toxoplasma gondii. Traffic 12, 287-300.

Preller, M., Bauer, S., Adamek, N., Fujita-Becker, S., Fedorov, R., Geeves, M.A., and Manstein, D.J. (2011). Structural Basis for the Allosteric Interference of Myosin Function by Reactive Thiol Region Mutations G680A and G680V. J Biol Chem 286, 35051-35060.

Preller, M., Chinthalapudi, K., Martin, R., Knölker, H.-J., and Manstein, D.J. (2011). Inhibition of Myosin ATPase Activity by Halogenated Pseudilins: A Structure-Activity Study. J Med Chem 54, 3675-3685.

Rai, A., Nöthe, H., Tzvetkov, N., Korenbaum, E., and Manstein, D.J. (2011). Dictyostelium dynamin B modulates cytoskeletal structures and membranous organelles. Cell Mol Life Sci 68, 2751-2767.

Winkler, I., Marx, A.D., Lariviere, D., Heinze, R.J., Cristovao, M., Reumer, A., Curth, U., Sixma, T.K., and Friedhoff, P. (2011). Chemical trapping of the dynamic MutS-MutL complex formed in DNA mismatch repair in Escherichia coli. J Biol Chem 286, 17326-17337.

■ Projektleitung: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Buss, Folma (Dr.), Cambridge Inst.e for Medical Research, UK; Coluccio, Lynne M (Dr.), Boston Biomedical Research Inst., Boston, USA, Geeves, Michael A. (Prof. Dr.), University of Kent, UK, Kalesse, Markus (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover und HZI, Braunschweig, Raunser Stefan (Dr.), MPI für Molekulare Physiologie, Dortmund, Brenner, Bernhard (Prof. Dr.), Inst. für Molekular- und Zellphysiologie;

Weitere Forschungsprojekte

Signaltransduktion durch Apaf-1 im mitochondrialen Weg der Apoptose

■ Projektleitung: Eschenburg, Susanne (Dr.); Kooperationspartner: Akey, Christopher (Prof. Dr.), Department of Physiology and Biophysics, Boston University School of Medicine, USA, Lüder, Carsten (Prof. Dr.), Inst. für Medizinische Mikrobiologie, Georg-August-Universität Göttingen; Perez-Paya, Enrique (Prof. Dr.), Department of Medicinal Chemistry, Centro de Investigación Príncipe Felipe,Valencia, Spain; Förderung: EU

Designing allosteric OAS activators as potential anti-viral agents

■ Projektleitung: Fedorov, Roman (Dr.); Kooperationspartner: Kalesse, Markus (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover und HZI, Braunschweig; Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Inst. für Virologie

Small molecule-based interference of motility and infectious potency of apicomplexan parasites

■ Projektleitung: Preller, Matthias (Dr.); Kooperationspartner: Kalesse, Markus (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover und HZI; Soldati-Favre, Dominique (Prof. Dr.), Universität Genf, Schweiz

Light-based switching of myosin motor activity

■ Projektleitung: Striebeck, Petra (Dr.); Kooperationspartner: Diez, Stefan (Prof. Dr.), TU Dresden; Förderung: EU

Rescue and Activation of Impaired Protein Function by Pharmacological Chaperones

■ Projektleitung: Taft, Manuel (Dr.); Kooperationspartner: Kirschning, Andreas (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover; Kalesse, Markus (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover und HZI

Übersichtsarbeiten

Panzica M, Krettek C, Cartes M. „Clinical Incident Reporting System" als Instrument des Risikomanagements für mehr Patientensicherheit. Unfallchirurg; 2011;114(9):758-767

Abstracts

2011 wurden 31 Abstracts publiziert.

Bachelor

Litschko Christa (B.Sc. Biochemie): Reorganisation des Zytoskeletts an aktivierten Makrophagen.

Institut für Klinische Biochemie

Direktor: Prof. Dr. Sigurd Lenzen

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

Forschungsprofil

Das Forschungsgebiet des Instituts für Klinische Biochemie der MHH ist die experimentelle Diabetologie. Der Forschungsschwerpunkt liegt im Bereich der Pankreasinseldiabetologie. Die Forschungsarbeiten beschäftigen sich mit
1) der insulinsekretorischen Funktion der ß-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 ß-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, Nds. Ministerium für Wissenschaft und Kultur (MWU), Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Stiftung „Das zuckerkranke Kind", Kommission der Europäischen Union, Brüssel

Forschungsprojekte

Mechanismen der Lipotoxizität in insulinproduzierenden Zellen beim Typ 2 Diabetes mellitus
Beim Typ 2 Diabetes mellitus handelt es sich um ein komplexes metabolisches Syndrom mit einer weltweit dramatisch ansteigenden Prävalenz. Die Erkrankung ist durch eine periphere Insulinresistenz und Funktionsstörungen pankreatischer ß-Zellen gekennzeichnet, die zu einer gestörten Glucose-induzierten Insulinsekretion und zu einem Verlust von ß-Zellen durch Apoptose führen können. Eine hyperkalorische Ernährung, die reich an Kohlenhydraten und gesättigten Fettsäuren ist, ist verantwortlich für Adipositas, Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen. Es ist bekannt, dass chronisch erhöhte Konzentrationen gesättigter freier Fettsäuren (FFA) die Insulinsekretion inhibieren und zu einer Abnahme der ß-Zellmasse führen, ein Phänomen, das als Lipotoxizität bezeichnet wird. Die molekularen Mechanismen, die zur Lipotoxizität führen, sind noch weitgehend ungeklärt und Gegenstand intensiver Forschung.

Als eine Ursache für die Lipotoxizität wird diskutiert, dass eine gesteigerte mitochondriale ß-Oxidation von Fettsäuren bei erhöhten FFA-Konzentrationen und eine daraus resultierende gesteigerte oxidative Phosphorylierung zu einer verstärkten Bildung von Superoxidradikalen an Komplex I und III der Atmungskette führt. Diese Hypothese konnten wir durch eigene Versuche an insulinproduzierden Gewebekulturzellen und primären ß-Zellen nicht bestätigen. Insulinproduzierende RINm5F-Zellen, die die antioxidativen Enzyme Kupfer-Zink-Superoxiddismutase und Mangan-Superoxiddismutase überexprimierten, wiesen keine erhöhte Vitalität nach Inkubation mit Palmitinsäure, der physiologisch bedeutendsten ungesättigten Fettsäure, auf. Auch durch die Überexpression des Wasserstoffperoxid-detoxifizierenden Enzyms Katalase in den Mitochondrien insulinproduzierender RINm5F-Zellen konnte kein verbesserter Schutz gegen Palmitinsäure-induzierte Lipotoxizität erreicht werden. Nur die Expression von Katalase in Peroxisomen von RINm5F-Zellen führte zu einem signifikanten Schutz gegenüber Lipotoxizität. Pankreatische ß-Zellen weisen die Besonderheit auf, dass sie im Gegensatz zu anderen Zellen das Wasserstoffperoxid-detoxifizierende Enzym Katalase nicht exprimieren.

Neben der ß-Oxidation in den Mitochondrien können FFA in Säugetieren auch durch ß-Oxidation in Peroxisomen

abgebaut werden. Obwohl die peroxisomale und die mitochondriale ß-Oxidation sehr ähnlich sind, unterscheiden sie sich in Funktion und Substratspezifität. In den Mitochondrien werden FFAs hauptsächlich zur Energiegewinnung abgebaut. Das gebildete $NADH_2$ und $FADH_2$ aus der ß-Oxidation und der nachfolgenden Oxidation von Acetyl-CoA im Citrat-Zyklus wird im Mitochondrium für die Produktion von ATP in der Atmungskette genutzt. Das Ziel der peroxisomalen ß-Oxidation ist eine Verkürzung von langkettigen (LCFA) und sehr langkettigen (VLCFA) FFAs, die keine oder nur schlechte Substrate der mitochondrialen ß-Oxidation sind, so dass diese anschließend im Mitochondrium metabolisiert werden können. Im Gegensatz zur mitochondrialen ß-Oxidation, bei der die Elektronen auf NAD^+ übertragen werden, werden die Elektronen vom $FADH_2$ in den Peroxisomen direkt auf O_2 übertragen, wodurch Wasserstoffperoxid (H_2O_2) entsteht. Dieses wird üblicherweise durch Katalase in einer Disproportionierungsreaktion zu Wasser und Sauerstoff abgebaut. Da pankreatische ß-Zellen keine Katalase exprimieren, können die erhöhten H_2O_2 Konzentrationen zur Zellschädigung führen.

Um die Bildung von H_2O_2 in den Peroxisomen nach Inkubation mit FFA direkt spezifisch nachweisen zu können, wurde das HyPer-Sensorprotein mit der peroxisomal targeting sequence 1 in insulinproduzierenden Zellen zur Expression gebracht. Bei diesem HyPer Sensor handelt es sich um ein Fusionsprotein von OxyR, ein reversibel oxidierbares bakterielles Protein, mit dem circularly permuted yellow fluorescent protein (cpYFP). Durch die Oxidation der OxyR Domäne wird eine Konformationsänderung des cpYFP induziert, die zu einer Änderung des Fluoreszenzspektrums führt. In Kombination mit einem lentiviralen Vektorsystem konnte das HyPer Sensorprotein in den Peroxisomen nicht nur von insulinprodzierenden Gewebekulturzellen, sondern auch in primären ß-Zellen exprimiert werden. Mit der Hilfe von live cell Fluoreszenzmikroskopie und Spektralfluorometrie konnte die Bildung von H_2O_2 in Abhängigkeit von der Kettenlänge und der Konzentration der verwendeten FFA nachgewiesen werden. Hierbei ergab sich, dass mit zunehmender Kettenlänge gesättigter FFA (C14:0 bis C24:0) die H_2O_2-Konzentration zunahm. Inkubationen der Zellen mit einfach- und mehrfach-ungesättigten FFA hingegen führten zu keinem signifikanten Anstieg der H_2O_2-Konzentrationen. Diese Ergebnisse korrelierten mit den Daten der Toxizitätsversuche, bei denen nur langkettige gesättigte FFA zu einer signifikanten Zellschädigung führten.

Die vorgestellten Ergebnisse sind Grundlage für ein neues Konzept zum Verständnis der molekularen Mechanismen der Lipotoxizität in pankreatischen ß-Zellen. Hiernach führen erhöhte H_2O_2-Konzentrationen, die während der peroxisomalen ß-Oxidation langkettiger FFA gebildet werden, zur Zellschädigung. Aus Kenntnis der molekularen Mechanismen ergeben sich Ansätze für neue Therapieoptionen für den Typ 2 Diabetes mellitus.

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

Weitere Forschungsprojekte

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

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

Differenzierung und Aufreinigung endokriner Progenitorzellen aus Differnzierungskulturen muriner und humaner embryonaler Stammzellen

■ Projektleitung und Mitarbeiter: Naujok, Ortwin (Dr.), Diekmann, Ulf, Jörns, Anne (Prof. Dr.), Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.); Förderung: DFG (Rebirth)

Präventionstherapie des Typ 1 Diabetes mit anti-CD3 und FTY720 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 (NAIMIT), DFG

Posttranslationale Regulation des Glucosesensorenzyms Glucokinase in ß-Zellen des Pankreas und der Leber sowie intrazelluläre Glucosemessungen

■ Projektleitung und Mitarbeiter: Baltrusch, Simone (Prof. Dr.), Brix, Anke; Langer, Sara (Dr.), Schmitt, Heike (Dr.), Kaminski, Martin, Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.); Förderung: EU (IMIDIA)

Gentherapie des Diabetes mellitus durch Etablierung einer extrapankreatischen Insulinersatzproduktion

■ Projektleitung und Mitarbeiter: Elsner, Matthias (Dr.), Jörns, Anne (Prof. Dr.), Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hedrich, Hans-Jürgen (Prof. Dr.), Wedekind, Dirk (PD Dr.), Institut für Versuchstierkunde der MHH

Die Bedeutung der Bcl-2 Proteine und freien Sauerstoffradikalen für die Zytokin-vermittelte mitochondriale Apoptoseinduktion in ß-Zellen des Pankreas

■ Projektleitung und Mitarbeiter: Lortz, Stephan (Dr.), Mehmeti, Ilir (Dr.), Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.); Förderung: EU (SaveBeta)

Molekularmorphologische Charakterisierung der ß-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: Bektas, Hüseysin (Prof. Dr.), Meyer zu Vilsendorf, Andreas (Dr.), Klempnauer, Jürgen (Prof. Dr.), Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der MHH, Frühauf, Nils (PD Dr.), Deutsche Stiftung Organtransplantation, Region Nord; Förderung: EU (NAIMIT; IMIDIA), DFG

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: Wecksler-Zangen, Sarah (Dr.), Raz, Itamar (Prof. Dr.), Hadassah-Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel; Förderung: MWK

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

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

Originalpublikationen

Elsner M, Gehrmann W, Lenzen S. Peroxisome-generated hydrogen peroxide as important mediator of lipotoxicity in insulin-producing cells. Diabetes 2011;60(1):200-208

Gehrmann W, Elsner M. A specific fluorescence probe for hydrogen peroxide detection in peroxisomes. Free Radic Res 2011;45(5):501-506

Gurgul-Convey E, Mehmeti I, Lortz S, Lenzen S. Cytokine toxicity in insulin-producing cells is mediated by nitro-oxidative stress-induced hydroxyl radical formation in mitochondria. J Mol Med (Berl) 2011;89(8):785-798

Kacheva S, Lenzen S, Gurgul-Convey E. Differential effects of proinflammatory cytokines on cell death and ER stress in insulin-secreting INS1E cells and the involvement of nitric oxide. Cytokine 2011;55(2):195-201

Mehmeti I, Gurgul-Convey E, Lenzen S, Lortz S. Induction of the intrinsic apoptosis pathway in insulin-secreting cells is dependent on oxidative damage of mitochondria but independent of caspase-12 activation. Biochim Biophys Acta 2011;1813(10):1827-1835

Mehmeti I, Lenzen S, Lortz S. Modulation of Bcl-2-related protein expression in pancreatic beta cells by pro-inflammatory cytokines and its dependence on the antioxidative defense status. Mol Cell Endocrinol 2011;332(1-2):88-96

Mueller JK, Dietzel A, Lomniczi A, Loche A, Tefs K, Kiess W, Danne T, Ojeda SR, Heger S. Transcriptional regulation of the human KiSS1 gene. Mol Cell Endocrinol 2011;342(1-2):8-19

Schmitt H, Lenzen S, Baltrusch S. Glucokinase mediates coupling of glycolysis to mitochondrial metabolism but not to beta cell damage at high glucose exposure levels. Diabetologia 2011;54(7):1744-1755

Übersichtsarbeiten

Lenzen S. Die Rolle der Betazelle im Diabetes Mellitus. Dtsch Med Wochenschr 2011;136(21):1123-1127

Naujok O, Burns C, Jones PM, Lenzen S. Insulin-producing surrogate beta-cells from embryonic stem cells: are we there yet? Mol Ther 2011;19(10):1759-1768

Abstracts

2011 wurden 12 Abstracts publiziert.

Promotionen

Mehmeti, Ilir (Dr. rer. nat.): Die Bedeutung von freien Radikalen für die Toxizität proinflammatorischer Zytokine und die Apoptoseinduktion in insulinproduzierenden Zellen.

Bachelor

Adams, Felix (B.Sc.): Untersuchungen zu den molekularen Mechanismen der Lipotoxizität bei insulinproduzierenden Zellen.

Brooks, Jennifer (B.Sc.): Einfluss von Sonic Hedgehog Inhibitoren auf die Differenzierung von embryonalen Stammzellen der Maus.

Auszeichnungen

Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.): Paul Langerhans Medaille, Deutsche 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 signalvermittelte Veränderung kovalenter, post-translationeller Proteinmodifikation stellt einen übergreifenden Schwerpunkt des Instituts dar. Arbeiten zum Verständnis des Signalings 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 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. 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 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. 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 Arbeitsgruppen untersuchten Vorgänge werden in der Gruppe "Transkriptomanalyse" unter Leitung von Dr. Dittrich-Breiholz mittels 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

Untersuchung eines durch Interleukin 1 aktivierten Mechanismus der Translationskontrolle

Hintergrund

Posttranskriptionellen Mechanismen kommt eine wichtige Rolle bei der Regulation der Genexpression zu. Dies gilt sowohl für Entwicklungsprozesse als auch für die Reaktion auf äußere Reize. Krankheitserreger und Gewebeschädigungen lösen besonders rasche und massive Änderungen der Genexpression aus, die sich als Entzündungsreaktion manifestieren. Diese dient der Abwehr und Reparatur, führt unter Umständen aber selbst zu schweren Erkrankungen. Thema der Arbeitsgruppe ist die molekulare Analyse posttranskriptionell wirkender Regulationsmechanismen und ihre Kopplung an entzündungs- und streßinduzierte Signaltransduktionswege.

Eigene Vorarbeiten

Mechanismen, die die Genexpression posttranskriptionell auf der Ebene der mRNA regulieren, werden in der Arbeits-

gruppe am Modell des Cytokins Interleukin 1 (IL-1) untersucht. Dieser zentrale Botenstoff in Entzündungsreaktionen induziert die Expression einer Reihe von Genen in verschiedenen Zell- und Gewebetypen. Daran sind neben der Aktivierung der Transkription auch die Hemmung des Abbaus und die verstärkte Translation von mRNAs beteiligt (Abb.1).

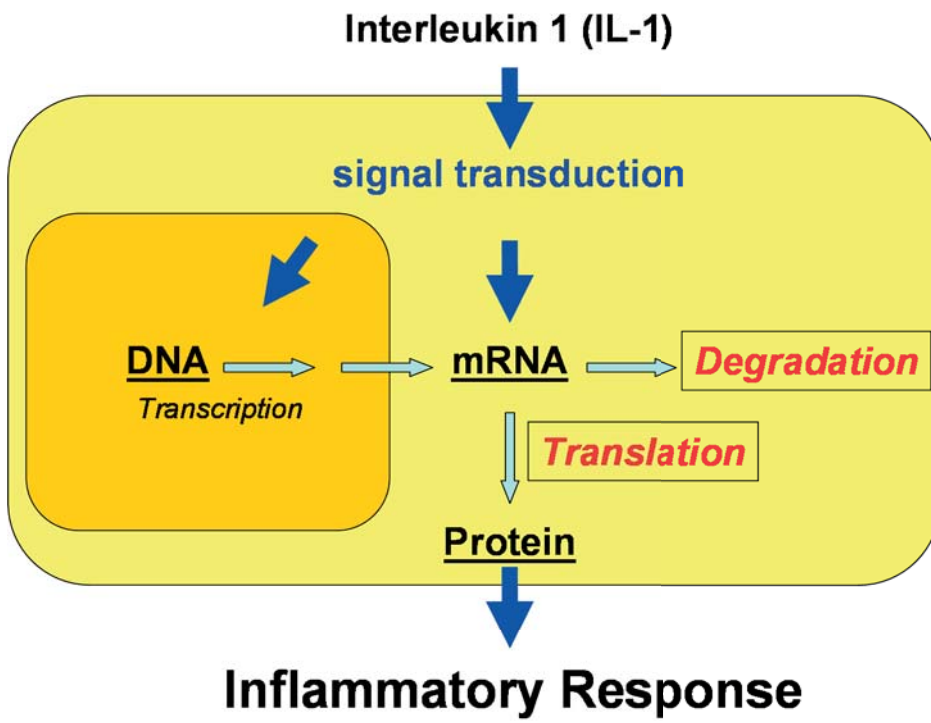


Abb. 1: Thematik der Arbeitsgruppe ist die Beteiligung posttranskriptioneller Mechanismen an der Kontrolle der Genexpression durch Entzündungsmediatoren. Während bisher vor allem die Regulation der mRNA-Degradation untersucht wurde, ist die Kontrolle der Translation durch IL-1 Gegenstand des vorgestellten Projekts.

Durch Aktivierung der p38 MAP Kinase und der "downstream" gelegenen Kinase MK2 (Abb. 2) ruft IL-1 eine Stabilisierung der mRNA des Chemokins IL-8 hervor. Daraus resultiert eine Zunahme der mRNA-Menge, die zur massiven Induktion der IL-8-Synthese in Entzündungs- und Immunreaktionen beitragen kann. Als regulatorisches cis-Element in der IL-8 mRNA wurde ein AU-reiches Element (ARE) identifiziert. Ähnliche Elemente finden sich in den mRNAs zahlreicher anderer Cytokine, Protoonkogen-Proteine und weiterer für Abwehrreaktionen wichtiger Proteine. Einige von ihnen werden ebenfalls durch den p38/MK2 Signalweg reguliert.

Struktur-Funktions-Analysen zum ARE der IL-8 mRNA und der Vergleich mit AREs anderer mRNAs lassen auf funktionell unterschiedliche Domänen schließen. Als essentiell für die rasche Degradation der IL-8 mRNA und weiterer mittels Microarray-Analysen identifizierter mRNAs konnten wir das ARE-bindende Protein KSRP identifizieren. Die Aktivierung der p38 MAP Kinase vermindert die Bindung von KSRP an die mRNA und hemmt die Deadenylierung als ersten Schritt des mRNA-Abbaus. Zielprotein für die stabilisierende Wirkung von MK2 ist wahrscheinlich das mRNA destabilisierende Zinkfinger-Protein Tristetraprolin (Abb. 2).

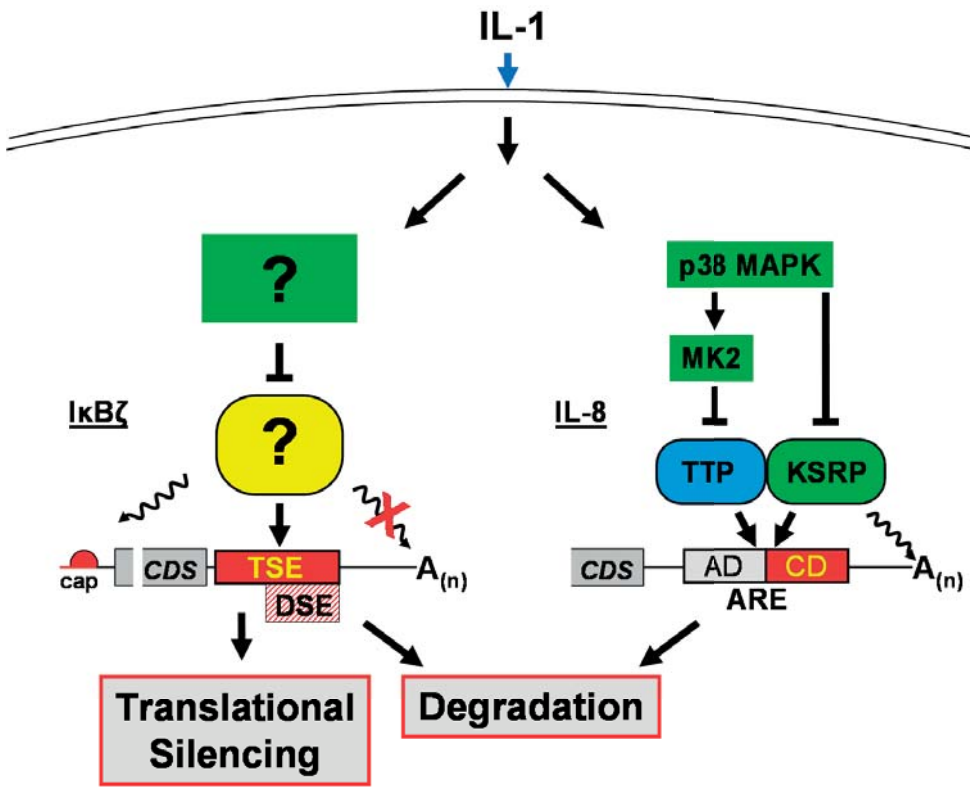


Abb. 2: IL-1 aktiviert die Translation und hemmt den Abbau bestimmter mRNAs unter Beteiligung verschiedener Signalwege und RNA-bindender Faktoren (Erläuterungen siehe Text).

Regulation der Translation durch IL-1

IL-1 beeinflusst auch die Translation bestimmter mRNAs. Erste Hinweise darauf lieferte ein Versuchsansatz, in dem die Stärke der Beladung von mRNAs mit Ribosomen untersucht wird. Unterschiedlich stark besetzte mRNAs können experimentell getrennt werden, da sie aufgrund der unterschiedlichen Größe der Gesamtkomplexe unterschiedlich schnell bei einer Zentrifugation sedimentieren. Wenn sich eine mRNA vorwiegend in schnell sedimentierenden Fraktionen befindet, weist das auf einen starken Ribosomenbesatz, also eine effektive Translation hin. Eine Häufung in langsam sedimentierenden Fraktionen zeigt eine schwache Ribosomenbesetzung bzw. Translation an.

Mit dieser Methode wurden in einem Screening-Verfahren in HeLa-Zellen mRNAs identifiziert, deren Ribosomenbesatz sich in Reaktion auf IL-1 verändert (Abb. 3). Dazu wurden die Fraktionen von mRNAs mit starkem Ribosomenbesatz (translatierte mRNAs) sowie die Fraktionen mit unbesetzten mRNAs (untranslatiert) vereinigt. Durch Mikroarray-Analysen (O. Dittrich-Breiholz, Gruppe Transkriptomanalyse des Instituts) wurde der Gehalt von mRNAs in den jeweiligen Pools transkriptomweit bestimmt. Ein Vergleich der Ergebnisse für unstimulierte und mit IL-1 stimulierte Zellen zeigte, daß erwartungsgemäß der Besatz der meisten mRNAs mit Ribosomen durch IL-1 unbeeinflußt bleibt. Bestimmte mRNAs zeigten jedoch nach IL-1-Stimulation eine ausgeprägte Umverteilung hin zu Ribosomen-besetzten Fraktionen, was eine stärkere Translation andeutet.

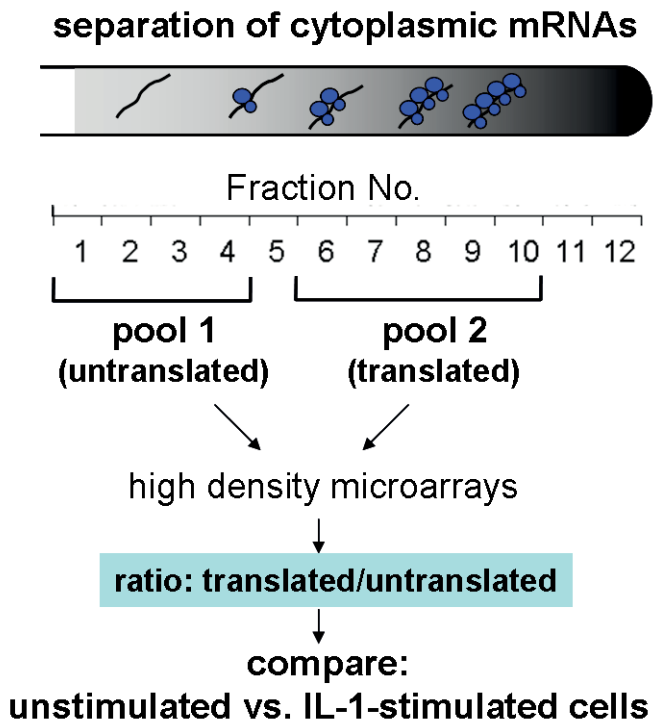


Abb. 3: Strategie zur Identifizierung von mRNAs, deren Translation durch IL-1 reguliert wird. Durch Ultrazentrifugation in einem Sucrose-Gradienten werden zytoplasmatische mRNAs in Abhängigkeit von ihrer Besetzung mit Ribosomen getrennt. Pools aus Fraktionen mit unbesetzten (untranslatierten) und aus Fraktionen mit stark Ribosomen-besetzten (translatierten) mRNAs werden jeweils mittels Mikroarrays analysiert. Für jede mRNA wird das Verhältnis ihrer Mengen in den Pools als Maß für die Ribosomenbesetzung gebildet. Eine Veränderung dieses Verhältnisses durch Stimulation der Zellen mit IL-1 zeigt eine Veränderung der Translation an.

Unter den betroffenen mRNAs fanden sich die von Chemokinen, IL-6, die mRNAs für das negativ auf entzündliche Geninduktion rückkoppelnde Zinkfinger-Protein MCPIP1 sowie für zwei Mitglieder der aus dem NF-kappaB Signalweg bekannten IkappaB-Familie. Eine verstärkte Synthese dieser Proteine sollte einen erheblichen Einfluß auf die Spezifität und den Verlauf der durch IL-1 und vermutlich auch andere Stimuli induzierten Genexpression haben. Deshalb zielt das Projekt auf die Identifizierung der molekularen Mechanismen dieser Regulation ab.

Die stärkste Verschiebung zeigte die mRNA für das transkriptionsregulierende Protein IkappaBzeta. Dieses Mitglied der Familie von IkappaB-Proteinen ist - anders als IkappaBalpha - im Kern lokalisiert und wird nicht Stimulus-induziert abgebaut. Es ist in der Lage, die Expression bestimmter NF-kappaB-abhängiger Gene zu hemmen, jedoch die anderer NF-kappaB-abhängiger Gene zu verstärken. So kann es als wichtiger Modulator der NF-kapppaB-abhängigen Gen-induktion fungieren. Eine essentielle Rolle bei der Entwicklung von TH17-Lymphozyten und bei der Aktivierung von Natural-Killer-Zellen wurde berichtet.

Zunächst wurde die Verschiebung der mRNA von IkappaBzeta im Dichtegradienten nach Stimulation von Zellen mit IL-1 bestätigt, indem die mRNA in Einzelfraktionen der Gradienten mittels reverser Transkription und quantitativer PCR bestimmt wurde. Interessanterweise konnte eine solche Verschiebung zu stärker translatierten Fraktionen auch

für monozytäre Zellen nachgewiesen werden, die mit bakteriellem Lipopolysaccharid stimuliert wurden. Demnach dürfte der von uns untersuchte Mechanismus nicht nur in verschiedenen Zelltypen sondern auch durch unterschiedliche entzündliche Stimuli aktiviert werden.

Mit Hilfe von "Reporter"-Ansätzen konnte eine Sequenz in der 3' untranslatierten Region der IkappaBzeta mRNA nachgewiesen werden, die für die Regulation verantwortlich ist: die Translation der als Reporter-mRNA verwendeten Luziferase mRNA wird durch Einfügen der Sequenz aus der IkappaBzeta mRNA stark gehemmt (bis zu 40-fach). Durch Stimulation mit IL-1 wird diese Hemmung weitgehend aufgehoben. Die als Translation-supprimierendes Element (TSE) bezeichnete Sequenz in der mRNA überlappt partiell mit einem Element, welches die rasche Degradation der mRNA fördert. IL-1 hemmt auch die rasche Degradation. Damit initiiert IL-1 eine verstärkte IkappaBzeta Synthese über zwei posttranskriptionelle Mechanismen, Stabilisierung der mRNA und Aktivierung ihrer Translation.

Ausblick

Während für die Regulation der Translation von IL-6 mRNA ein AU-reiches Element und - wie schon bei der Regulation der mRNA-Stabilität (siehe oben) - das Protein KSRP als Interaktionspartner identifiziert werden konnten (Dhamija et al., 2011), wird die IkappaBzeta mRNA durch ein andersartiges RNA-Element und vermutlich andere Interaktionspartner reguliert. Bei der weiteren Aufklärung des Mechanismus dieser Translationsregulation stehen zwei Fragen im Mittelpunkt:

1. Welche Proteine binden an das regulatorische Element und verursachen die Hemmung der Translation von IkappaBzeta mRNA in unstimulierten Zellen? Ein wichtiger Zugang besteht in der Affinitätsreinigung von Proteinen mit Hilfe von in vitro synthetisierter RNA des TSE, die an Säulenmaterial gekoppelt wird. Erste Ergebnisse weisen eine Anreicherung bestimmter Proteine mittels Western-Blot und Massenspektrometrie nach (Andreas Pich, Massenspektrometrie/Proteomics-Labor der MHH).

2. Über welchen Signalweg hebt IL-1 die Hemmung der Translation auf? Während insbesondere der p38 MAP-Kinase/MK2 Signalweg für posttranskriptionelle Wirkungen bekannt ist, wird die von uns beobachtete Regulation über einen noch nicht identifizierten Signalweg ausgeübt.

Die Beantwortung dieser Fragen soll es ermöglichen, Ansätze für die gezielte Hemmung oder Aktivierung der Regulation in physiologisch relevanten Modellen zu entwickeln, durch die eine Abschätzung der Bedeutung dieses Mechanismus bei entzündlichen Vorgängen möglich wird.

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

Weitere Forschungsprojekte

Nervenzellrezeptoren clostridieller Neurotoxine

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

Protease/Substrat-Interaktionen clostridieller Neurotoxin L-Ketten

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

Identifizierung von differentiell regulierten Genen mittels DNA microarray

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

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

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

Identifizierung translationell fehlregulierter mRNAs in Mammakarzinomzellen

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

HoxB8-vermittelte Genregulation in Leukämiezellen

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

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

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

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 der MHH, Meissner, J., Molekular- und Zellphysiologie der MHH; Förderung: DFG

Die Signaltransduktionswege von c-Kit und verwandten Tyrosinkinasen

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

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

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

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

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

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.)

Untersuchung zur Funktion der SUMOylierung des SUMO konjugierenden Enzymes UBC9

■ 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 der MHH; Meissner, J., Kraft, T., Brenner, B., Molekular- und Zellphysiologie der MHH; Maier, L., Abt. Kardiologie und Pneumologie/Herzzentrum Georg-August-Universität Göttingen

Originalpublikationen

Alkharsah KR, Singh VV, Bosco R, Santag S, Grundhoff A, Konrad A, Stürzl M, Wirth D, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Schulz TF. Deletion of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus FLICE inhibitory protein, vFLIP, from the viral genome compromises the activation of STAT1-responsive cellular genes and spindle cell formation in endothelial cells. J Virol 2011;85(19):10375-10388

Dhamija S, Kuehne N, Winzen R, Doerrie A, Dittrich-Breiholz O, Thakur BK, Kracht M, Holtmann H. Interleukin-1 activates synthesis of interleukin-6 by interfering with a KH-type splicing regulatory protein (KSRP)-dependent translational silencing mechanism. J Biol Chem 2011;286(38):33279-33288

Dutta P, Koch A, Breyer B, Schneider H, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Tamura T. Identification of novel target genes of nerve growth factor (NGF) in human mastocytoma cell line (HMC-1 (V560G)) by transcriptome analysis. BMC Genomics 2011;12(1):196

Ehlting C, Ronkina N, Böhmer O, Albrecht U, Bode KA, Lang KS, Kotlyarov A, Radzioch D, Gaestel M, Häussinger D, Bode JG. Distinct functions of the mitogen-activated protein kinase-activated protein (MAPKAP) kinases MK2 and MK3: MK2 mediates lipopolysaccharide-induced signal transducers and activators of transcription 3 (STAT3) activation by preventing negative regulatory effects of MK3. J Biol Chem 2011;286(27):24113-24124

Gaestel M, Kotlyarov A. Small-molecule protein and lipid kinase inhibitors in inflammation and specific models for their evaluation. Methods Mol Biol 2012;795:35-44

Gerhard R, Queisser S, Tatge H, Meyer G, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Feng H, Just I. Down-regulation of interleukin-16 in human mast cells HMC-1 by Clostridium difficile toxins A and B. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2011;383(3):285-295

Glowacka I, Bertram S, Müller MA, Allen P, Soilleux E, Pfefferle S, Steffen I, Tsegaye TS, He Y, Gnirss K, Niemeyer D, Schneider H, Drosten C, Pöhlmann S. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. J Virol 2011;85(9):4122-4134

Gregorovic G, Bosshard R, Karstegl CE, White RE, Pattle S, Chiang AK, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Russ R, Farrell PJ. Cellular gene expression that correlates with EBER expression in Epstein-Barr Virus-infected lymphoblastoid cell lines. J Virol 2011;85(7):3535-3545

Guria A, Tran DD, Ramachandran S, Koch A, El Bounkari O, Dutta P, Hauser H, Tamura T. Identification of mRNAs that are spliced but not exported to the cytoplasm in the absence of THOC5 in mouse embryo fibroblasts. RNA 2011;17(6):1048-1056

Gutierrez-Martin Y, Bustillo D, Gomez-Villafuertes R, Sanchez-Nogueiro J, Torregrosa-Hetland C, Binz T, Gutierrez LM, Miras-Portugal MT, Artalejo AR. P2X7 receptors trigger ATP exocytosis and modify secretory vesicle dynamics in neuroblastoma cells. J Biol Chem 2011;286(13):11370-11381

Hanke N, Scheibe RJ, Manukjan G, Ewers D, Umeda PK, Chang KC, Kubis HP, Gros G, Meissner JD. Gene regulation mediating fiber-type transformation in skeletal muscle cells is partly glucose- and ChREBP-dependent. Biochim Biophys Acta 2011;1813(3):377-389

Kasraie S, Niebuhr M, Kopfnagel V, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Werfel T. Macrophages from patients with atopic dermatitis show a reduced CXCL10 expression in response to staphylococcal alpha-toxin. Allergy 2012;67(1):41-49

Kress TR, Cannell IG, Brenkman AB, Samans B, Gaestel M, Roepman P, Burgering BM, Bushell M, Rosenwald A, Eilers M. The MK5/PRAK kinase and Myc form a negative feedback loop that is disrupted during colorectal tumorigenesis. Mol Cell 2011;41(4):445-457

Liu T, Milia E, Warburton RR, Hill NS, Gaestel M, Kayyali US. Anthrax lethal toxin disrupts the endothelial permeability barrier through blocking p38 signaling. J Cell Physiol 2012;227(4):1438-1445

Meissner JD, Freund R, Krone D, Umeda PK, Chang KC, Gros G, Scheibe RJ. Extracellular signal-regulated kinase 1/2-mediated phosphorylation of p300 enhances myosin heavy chain I/beta gene expression via acetylation of nuclear factor of activated T cells c1. Nucleic Acids Res 2011;39(14):5907-5925

Menon MB, Kotlyarov A, Gaestel M. SB202190-induced cell type-specific vacuole formation and defective autophagy do not depend on p38 MAP kinase inhibition. PLoS One 2011;6(8):e23054

Moschovakis GL, Bubke A, Dittrich-Breiholz O, Braun A, Prinz I, Kremmer E, Förster R. Deficient CCR7 signaling promotes T(H) 2 polarization and B-cell activation in vivo. Eur J Immunol 2012;42(1):48-57

Nölle A, Zeug A, van Bergeijk J, Tönges L, Gerhard R, Brinkmann H, Al Rayes S, Hensel N, Schill Y, Apkhazava D, Jablonka S, Omer J, Srivastav RK, Baasner A, Lingor P, Wirth B, Ponimaskin E, Niedenthal R, Grothe C, Claus P. The Spinal Muscular Atrophy disease protein SMN is linked to the Rho-kinase pathway via profilin. Hum Mol Genet 2011;20(24):4865-4878

Nouvian R, Neef J, Bulankina AV, Reisinger E, Pangrsic T, Frank T, Sikorra S, Brose N, Binz T, Moser T. Exocytosis at the hair cell ribbon synapse apparently operates without neuronal SNARE proteins. Nat Neurosci 2011;14(4):411-413

Ramachandran S, Tran DD, Klebba-Faerber S, Kardinal C, Whetton AD, Tamura T. An ataxia-telangiectasia-mutated (ATM) kinase mediated response to DNA damage down-regulates the mRNA-binding potential of THOC5. RNA 2011;17(11):1957-1966

Rummel A, Mahrhold S, Bigalke H, Binz T. Exchange of the H(CC) domain mediating double receptor recognition improves the pharmacodynamic properties of botulinum neurotoxin. FEBS J 2011;278(23):4506-4515

Rzeczkowski K, Beuerlein K, Müller H, Dittrich-Breiholz O, Schneider H, Kettner-Buhrow D, Holtmann H, Kracht M. c-Jun N-terminal kinase phosphorylates DCP1a to control formation of P bodies. J Cell Biol 2011;194(4):581-596

Schmitz ML, Weber A, Roxlau T, Gaestel M, Kracht M. Signal integration, crosstalk mechanisms and networks in the function of inflammatory cytokines. Biochim Biophys Acta 2011;1813(12):2165-2175

Seth S, Qiu Q, Danisch S, Maier MK, Braun A, Ravens I, Czeloth N, Hyde R, Dittrich-Breiholz O, Forster R, Bernhardt G. Intranodal interaction with dendritic cells dynamically regulates surface expression of the co-stimulatory receptor CD226 protein on murine T cells. J Biol Chem 2011;286(45):39153-39163

Srivastav RK, Schwede S, Klaus M, Schwermann J, Gaestel M, Niedenthal R. Monitoring protein-protein interactions in mammalian cells by trans-SUMOylation. Biochem J 2011;438(3):495-503

Strotmeier J, Gu S, Jutzi S, Mahrhold S, Zhou J, Pich A, Eichner T, Bigalke H, Rummel A, Jin R, Binz T. The biological activity of botulinum neurotoxin type C is dependent upon novel types of ganglioside binding sites. Mol Microbiol 2011;81(1):143-156

Tossidou I, Niedenthal R, Klaus M, Teng B, Worthmann K, King BL, Peterson KJ, Haller H, Schiffer M. CD2AP regulates SUMOylation of CIN85 in podocytes. Mol Cell Biol 2012;32(6):1068-1079

Abstracts

2011 wurden 12 Abstracts publiziert.

Promotionen

Dhamija, Sonam (Dr. rer. nat.): Interleukin-1 activated post-transcriptional control affecting mRNA stability and translation.

Guria, Anuja (Dr. rer. nat.): Functional characterization of THO complex members THOC5 and THOC7.

Jutzi, Stephan (Dr. med.): Identifizierung von zwei Rezeptorbindungstaschen in BoNTC.

Lucka, Simon (Dr. med.): Identifikation essentieller Aminosäuren der Isoform C des synaptischen Vesikelglykoproteins 2 für die Interaktion mit Botulinum Neurotoxin Serotyp A.

Ramachandran, Sheetal (PhD M.Sc.): Microbial Gene Technology): Functional characterization of FMIPTHOC5: a member of mRNA export complex, in cell differentiation and DNA damage response.

Srivastav, Ratnesh Kumar (PhD M.Sc.): Development of the trans-SUMOylation system for studying protein-protein interaction and analysing the function of Ubc9 SUMOylation.

Stipendien

Vaidyanathan, Vaidy (Ph.D.): Interaction of C-terminal point mutant/s of human SNAP-23 with recombinant light chain Botulinum Neurotoxin type A and type E Alexander von Humboldt-Stiftung, short working visit under the alumni re-visit program.

Naqvi, Erum: Identification of specific substrates of SUMOylated components of the MAP-kinase cascades and their function in signal transduction.

Koch, Alexandra (Dr. rer. nat.): Signalspezifität von Rezeptortyrosinkinasen: Die Rolle von HoxB8 für Proliferationssignale von c-Kit und TrkA.

Ramachandran, Sheethal (Ph.D.): Functional characterization of FMIP/THOC5, a member of the mRNA export complex, in cell differentiation and DNA damage response.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gaestel, Matthias (Prof. Dr.): Gutachter für Deutsche Forschungsgemeinschaft, Deutsche Krebshilfe, The Welcome 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, Editorial Advisory Panel von Biochemical Journal. Gutachter für diverse Zeitschriften.

Niedenthal, Rainer (Dr. rer. nat): Reviewer für BMC Biochemistry and Journal of Cell Science.

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

Tamura-Niemann, Teruko (Prof. Dr.): Gutachter für DFG und J. Cell. Mol. Med. / Genes & Cancer.

Windheim, Mark (Dr. rer. nat.): Gutachter für Alexander von Humboldt-Stiftung und Journal of Leukocyte Biology.

Institut für Zelluläre Chemie

Direktor: Prof. Dr. Rita Gerardy-Schahn

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

Forschungsprofil

Alle am Institut für Zelluläre Chemie vertretenen wissenschaftlichen Themen haben ein gemeinsames Kernstück: die Biosynthese und Funktion zellulärer Glykokonjugate. An Proteine oder Lipide gebundene Zucker bilden die Glykokalyx, den äußeren Saum der tierischen Zelle. Diese Zuckermoleküle repräsentieren das „Vokabular" der Zelle, mit dessen Hilfe die Zelle mit ihrer Umgebung kommunizieren kann. Das Glykosylierungsmuster kann sehr schnell verändert werden. Deshalb sind solche Veränderungen an der Steuerung zahlreicher – wenn nicht sogar aller – biologischen Prozesse beteiligt. Bei Vertebraten beeinflusst das Glykosylierungsmuster z. B. die Ausbildung ontogenetischer Muster, die Adhärenz und Wanderung von Entzündungs- und Nervenzellen oder die Entwicklung und Metastasierung von Tumorzellen. Letztere nutzen Glykotope auch, um „Tarnkappen" auszubilden, die sie vor dem Immunsystem schützen. Und schließlich wird auch die Anfälligkeit von Zellen und Organismen für pathogene Keime im Wesentlichen über die Zusammensetzung ihrer Glykokalyx bestimmt.

Im Institut für Zelluläre Chemie konzentrieren wir uns auf die Untersuchung von Glykosylierungswegen im Verlauf zellulärer Entwicklungsprogramme, um biologische Schalter zu definieren, mit denen das Differenzierungsprogramm von Zellen unterbrochen, in seiner Richtung verändert, oder, im Falle regenerativer Vorgänge, auch umgekehrt werden kann. Einen wichtigen Schwerpunkt bilden Untersuchungen zur „Bedeutung von Sialinsäure" für die Organogenese am Tiermodell. Im Rahmen einer 2011 neu geschaffenen Juniorprofessur „Glycoproteomics" wird die Glykosylierung im Verlauf der Entwicklung von Cardiomyozyten aus embryonalen und induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS) untersucht. Für die AG „Glykoparasitologie" steht die Darstellung von Unterschieden in den Glykosylierungswegen von eukaryontischen Pathogenen (Aspergillus fumigatus; Leishmania major) und ihres menschlichen Wirts im Zentrum. So sollen neue Zielstrukturen für einen therapeutischen Angriff gefunden und charakterisiert werden. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt am Institut für Zelluläre Chemie betrifft das detaillierte Studium der „Evolution von Bakteriophagen", die bekapselte humanpathogene Bakterien befallen. Die Enzyme, mit denen die Phagen wirtsspezifisch die bakterielle Polysaccharidkapsel durchdringen, sind von großem Interesse für die biotechnologische und biochemische Anwendung. Langfristig sollen hier Phagen-basierte Therapiekonzepte zur Bekämpfung bakterieller Infektionen entwickelt werden. Der Fokus der W2-Professur „Neuroglykobiochemie", schließlich, liegt auf Untersuchungen zur Bedeutung der polymeren Form der Sialinsäure, der Polysialinsäure, in der Entwicklung, der Plastizität und der Regenerationsfähigkeit des Nervensystems. So führt z. B. der Verlust der Polysialinsäuresynthese in Mäusen zu einer fehlerhaften 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. Aber auch für komplexe kognitive Leistungen beim Menschen spielt die Sialinsäure eine wichtige Rolle wie im diesjährig ausgewählten Forschungsprojekt unten detailliert beschrieben wird.

Forschungsprojekte

Sialinsäure - ein bedeutender Baustein zur Entwicklung höherer kognitiver Leistungen

Das menschliche Genom ist entschlüsselt, das Individuum auf ca. 30.000 Gene reduziert. Eine Enttäuschung? Nein, im Gegenteil: Die vorliegenden Zahlen zeigen eindrucksvoll die überwältigende Komplexität und Vielseitigkeit der Bau-

prinzipien der Natur. Die Kerninformation, das Erbgut, dessen Weitergabe an eine fehlerfreie Reduplikation gebunden ist, ist im Umfang auf ein bestimmtes Maß begrenzt. Um jedoch die Komplexität zu generieren, die für die Entstehung, die Entwicklung und den Erhalt der Vorgänge des Lebens notwendig ist, muss die im Genom gespeicherte Information in nachgeschalteten Prozessen erweitert werden. Das biologische System mit der größten Fähigkeit zur Herstellung von Vielfalt und damit auch von Individualität ist dabei die Glycosylierungsmaschinerie der Zelle. Zucker (Glycane), die unter natürlichen Bedingungen als Ringstrukturen mit zahlreichen funktionellen Gruppen auftreten, besitzen eine biochemische „Flexibilität", die von keinem anderen zellulären Werkstoff erreicht wird. Rechnerische Annäherungen zur Darstellung der Strukturenvielfalt im Bereich der Glycane machen deutlich, dass die Zahl der Permutanten, die mit Zuckerbausteinen erreicht werden kann, sogar weit über den biologischen Bedarf hinausgeht. Es ist daher verständlich, dass in der Biologie Zucker dazu genutzt werden, Formenreichtum und Komplexität zu erzeugen. Ein für alle Augen sichtbares Beispiel bietet die bietet die „grüne" Natur. Pro Jahr werden 173 x 109 Tonnen Biomasse produziert, die sich in einem kaum zu überbietenden Reichtum an Formen präsentieren. Ausgangsprodukt dieser immensen Vielfältigkeit ist die über Photosynthese hergestellte Glucose. Aus Glucose können in der Pflanze - wie auch in jeder anderen lebenden Zelle - alle anderen Zucker (Monosaccharide) aufgebaut werden, die dann, nach metabolischer Aktivierung in der Zelle, Substrate darstellen, die von Glycosyltransferasen (GlycoT), den begabtesten Baumeistern der Natur, als Substrate genutzt werden.

Wenngleich für unser Auge unsichtbar, ist die Formenvielfalt, zu der die GlycoTs in anderen Domänen des Lebens beitragen, nicht weniger groß und bedeutend. So umgibt sich jede lebende Zelle mit einem Zuckersaum, der Glycocalyx (siehe Abb. 1). Auch wenn die Lokalisierung der Glycocalyx per se deutlich macht, dass sie das wesentliche Kommunikationselement der Zelle ist, so gehört sie doch zu den am wenigsten verstandenen Strukturen der Zelle. Hauptursache für diese Situation ist die Dichte und, hinsichtlich der detaillierten Analyse, die sehr schwere Zugänglichkeit dieses „Zuckerwaldes".

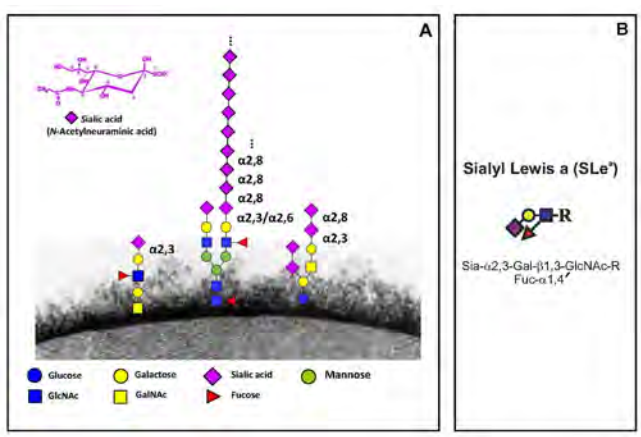


Abb. 1: Die Glycocalyx. A: Jede Zelle wird durch einen Zuckersaum, die Glycocalyx, nach außen begrenzt. Was sich mit Hilfe nichtspezifischer Färbemethoden in der Elektronenmikroskopie als grauer unstrukturierter Saum darstellt (mod. nach Roseman 2001), ist in Wirklichkeit eine Struktur mit höchstem Ordnungsgrad. Exemplarisch dargestellt sind einzelne Glycane, die über Proteine und Lipide gebunden die Informationsträger der Glycocalyx sind. Die tierische Zelle benutzt für den Aufbau der Glycocalyx 10 verschiedene Monosaccharide und kombiniert diese mithilfe von Glycosyltransferasen zu Glycoconjugaten, die für jeden Zelltyp charakteristisch sind. Besonders hervorgehoben ist der saure Neunerzucker Sialinsäure, der als terminaler Zucker eine Vielzahl der Glycane dekoriert und dem in der Zellulären Kommunikation eine hohe Bedeutung zukommt. B: Schematische Darstellung des Sialyl-Lewis A (sLe^a) Glycotopes.

Entsprechend der Unzugänglichkeit ihrer Produkte haben sich auch die GlycoTs für viele Jahre der Erforschung entzogen. Als Biokatalysatoren werden diese Enzyme nur in sehr niedriger Konzentration in der Zelle hergestellt und die Herstellung spezifischer anti-GlycoT-Antikörper bereitet oft große Schwierigkeiten oder ist unmöglich. Die Gründe für diese „Zurückhaltung" sind bis heute nicht verstanden, aber die Zugänglichkeit hat sich mit der Entschlüsselung zahlreicher Genome sprunghaft verbessert. Die Kombination von verfügbaren Sequenzdaten und bioinformatischen Methoden hat dazu geführt, dass heute die Primärsequenzen der meisten GlycoTs bekannt sind.

Wie in Abbildung 1 dargestellt, setzen sich die Zuckerbäumchen, die die Proteine und Lipide der Zelloberfläche dekorieren, aus unterschiedlichen Bausteinen (Monosacchariden) zusammen. Für den Transfer eines jeden Zuckerbausteins ist ein bestimmtes Enzym verantwortlich. D.h., eine bestimmte GlycoT sollte erst dann aktiv werden, wenn ihr der zuvor durch andere GlycoTs hergestellte Akzeptor zur Verfügung steht. Um diese Reihenfolge zu garantieren, müssen die Enzyme vektoriell angeordnet sein. Die Zelle erreicht diese Ordnung über das Anbringen bestimmter Adressetiketten. Störungen in diesem komplexen Aufbau, die Kurzschlüsse und damit falsche Syntheseergebnisse verursachen, stellen sich als Krankheitsbilder oft mit schwersten Folgen dar. Die hohe Ordnung in ER und Golgi wird darüber hinaus auch über die Konzentration der GlycoTs, die ja z. T. um das gleiche Substrat konkurrieren, kontrolliert. Störungen im Verhältnis der Enzyme zueinander können sich auf der Produktebene zu wesentlichen Abweichungen addieren. Störungen können z. B. dazu führen, dass bestimmte Glycotope zeitlich versetzt auftreten. Die Konsequenz aus zunächst „klein" erscheinenden Defekten kann dann groß werden, da vermutlich mit jedem Glycotop eine Erkennungsstruktur korrespondiert, die ihrerseits bestimmten zeitlichen und räumlichen Expressionsmustern unterliegt. Verschiebungen in den zeitlichen und räumlichen Mustern von „Sender" (Glycotop) und „Empfänger" (Glycotop-Erkennungsstruktur) können im Extremfall zu einem vollständigen Verlust von Informationsketten führen, obwohl auf genetischer, transkriptioneller und translationeller Ebene keine Unterschiede sichtbar werden. Ein Organ, das auf Grund seiner immensen Komplexität überaus sensibel auf solche Störungen reagiert, ist das Gehirn. Bereits kleine Störungen können hier zu Fehlfunktionen führen. Diese treten insbesondere im Bereich der - evolutionär gesehen noch jungen - Entwicklung höherer kognitiver Leistungen zutage, welche sich über den Intelligenzquotienten erfassen lassen.

In den Arbeitsgruppen von Prof. Dr. H.-H. Ropers (Max Planck Institut für Molekulare Genetik, Berlin) und Prof. Dr. A. Kuss (Institut für Humangenetik der Universität Greifswald) werden molekular genetische Ansätze genutzt, um Störungen zu identifizieren, die sich bei Abwesenheit anderer Krankheitsmerkmale in Form mentaler Retardierung (non-syndromic autosomal recessive intellectual disability; NSARID) manifestieren. Die Störung zeigt sich bereits im Kindesalter durch eine deutlich geminderte maximal erreichbare Intelligenz (IQ <70) und bedeutet für die Patienten eine signifikante Einschränkung in der Interaktion mit ihrem sozialen Umfeld.

In einer breit angelegten genetischen Studie (insgesamt waren 200 konsanguine Iranische Familien eingeschlossen) konnten die Kollegen zwei unabhängige Familien identifizieren, in welchen NSARID eindeutig mit der Mutation einer GlycoT korrelierte. Das betroffene Enzym, ST3Gal-III, gehört in die Gruppe der Sialyltransferasen. Diese Enzyme katalysieren wie in Abbildung. 1 dargestellt die terminale Dekoration zahlreicher Glycane mit dem sauren Neunerzucker Sialinsäuren. Für die Übertragung auf die unterschiedlichen „Empfänger" steht im Menschen ein Repertoire von 20 Sialyltransferasen (STs) zur Verfügung. ST3Gal-III katalysiert die Herstellung eines als sialyl-Lewis a (sLea) bezeichneten Epitopes (Abb. 1B), welches für seine Rolle im Immunsystem bekannt ist, dem aber bislang keine Funktionen im menschlichen Gehirn zugeordnet werden konnte.

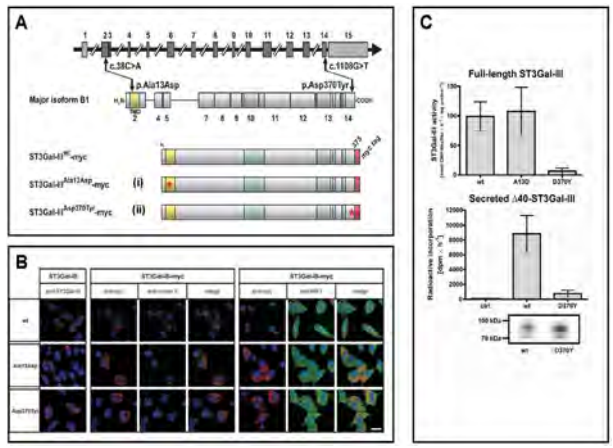


Abb. 2: In NSARID Patienten identifizierte Mutationen im ST3GAL3 Gen verursachen einen Funktionsverlust. A: Darstellung der Genstruktur der ST3Gal3 mit Hervorhebung der proteincodierenden Abschnitte. Die in NSARID Patienten identifizierten Mutationen betreffen (i) die Transmembrandomäne der GlycoT (Ala13Asp) und (ii) den C-terminalen Bereich der katalytischen Domäne (Asp370Tyr). B: Nach transienter Expression von Wildtyp und Mutanten zeigte sich, dass die mutierten Proteine im ER zurückgehalten werden. Bereits diese Fehllokalisierung würde den Funktionsverlust der beiden Enzyme erklären. C: Zur vergleichenden Analyse der Aktivität von Wildtyp und Mutanten wurden die Proteine in Epitop-markierter Form exprimiert und nach Immunpräzipitation in vitro analysiert. Die erhaltenen Daten bestätigen den vollständigen Funktionsverlust für die Mutante Asp370Tyr.

Wie Abbildung 2A darstellt betrafen beide auf Ebene der Patienten identifizierten Mutationen (Ala13Asp und Asp370Tyr) den proteincodierenden Bereich. Um die Folgen dieser Mutationen zu untersuchen, wurden entsprechend mutierte Proteine in einer zellulären Umgebung hergestellt und in biochemischen Testsystemen in vitro analysiert. Die erhaltenen Daten zeigen, dass beide Mutationen den Transport der Sialyltransferase in den Golgi-Apparat behindern (Abb. 2B). Die innerhalb der Transmembrandomäne gefundene Mutation (Ala13Asp) interferiert nicht mit der Herstellung eines aktiven Enzyms (Abb. 2C), blockiert jedoch weitgehend den Transport des Proteins aus dem ER. Da, wie oben beschrieben, die präzise Positionierung einer GlycoT im Golgi essentiell für die Funktion ist, bedeutet die beobachtete Retention vermutlich einen weitgehenden Funktionsverlust des Enzyms. Die zweite, nahe dem C Terminus des Enzyms gelegene Mutation (Asp370Tyr), wirkte sich deutlich dramatischer aus und verhinderte den Austritt aus dem ER vollständig. Darüber hinaus zeigten in vitro durchgeführte Aktivitätsstudien, dass die Mutation Asp370Tyr zu einem vollständigen Funktionsverlust des Enzyms führte (Abb. 2C). Zusätzlich durchgeführte Versuche zur Herstellung eines rekombinanten Proteins bestätigten, dass die Mutante nur in sehr kleinen Mengen löslich herstellbar war, wenngleich keine Akkumulation im Zellinneren gefunden wurde. Zusammengenommen erlauben diese Beobachtungen den Schluss, dass die im C-Terminus identifizierte Mutation zu einer Fehlfaltung führt und das Enzym über das ER-assozierte Degradationssystem (ERAD) erkannt und abgebaut wird. Über forcierte Überexpression konnten dennoch kleine Mengen einer löslichen Form der C terminalen Mutante hergestellt und in vitro getestet werden. Das erhaltene Protein war unter den in vitro Bedingungen inaktiv und bestätigte so die Annahme einer Fehlfaltung und ERAD-abhängigen Degradation.

Erstaunlicherweise ist das Immunsystem, in dem ein vergleichsweise gut bekanntes Produkt der ST3Gal-III, das sogenannte Sialyl-Lewisa-Epitop (sLe^a), eine wesentliche Rolle spielt, in diesen Patienten vollkommen funktionsfähig. Wie oben erwähnt, verfügt der Mensch über ein Repertoire von 20 Sialyltransferasen mit z. T. überlappenden Eigenschaften. Somit ist es sehr wahrscheinlich, dass die peripheren Effekte durch andere Enzyme kompensiert werden

können. Die komplexe Natur der Akquise höherer kognitiver Funktionen kennt dagegen vermutlich keine funktionelle Redundanz. Diese Schlussfolgerung wird durch ein Mausmodell mit einem ST3GAL3-Knockout erhärtet, bei dem sich in keinem der bislang durchgeführten Verhaltenstests Auffälligkeiten gezeigt haben. Erst die hier vorgestellte Studie an Patienten belegt eindrucksvoll, dass die Ausbildung höherer kognitiver Leistungen an die Integrität dieses Sialylierungsstoffwechselweges gebunden ist.

Die vorgestellte Studie, die die Doktorandin des Instituts für Zelluläre Chemie in gemeinsamer Erstautorschaft mit Dr. Hu (MPI Berlin) nennt, wurde im American Journal of Human Genetics publiziert.

Literaturzitat:

Hu H, Eggers K, Chen W, Garshasbi M, Motazacker MM, Wrogemann K, Kahrizi K, Tzschach A, Hosseini M, Bahman I, Hucho T, Mühlenhoff M, Gerardy-Schahn R, Najmabadi H, Ropers HH, Kuss AW. Am J Hum Genet. 2011 Sep 9;89(3):407-14. ST3GAL3 mutations impair the development of higher cognitive functions.

■ Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Kuss, Andreas W. (Prof. Dr.), Molekulare Humangenetik, Institut für Genetik, Ernst Moritz Arndt Universität Greifswald; Ropers, H.-Hilger (Prof. Dr.), Molekulare Humangenetik, Max-Planck-Institut für Humangenetik, Berlin

Weitere Forschungsprojekte

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

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

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

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

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

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

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

■ Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Grothe, Claudia (Prof.Dr.), Neuroanatomie,

Medizinische Hochschule Hannover; Scheper, Thomas (Prof. Dr.), Kasper, Cornelia (PD Dr.), Technische Chemie, Leibniz-Universität; Kirschning, Andreas (Prof. Dr.), Organische Chemie, Leibnizuniversität; Behrens, Peter (Prof. Dr.), Anorganische Chemie, Leibniz-Universität; Schuster, Robert (Prof. Dr.), Deutsches Institut für Kautschuktechnologie; Förderung: DFG-Forschergruppe

Generierung onkolytischer Adenoviren mit Polysialinsäure-restringiertem Infektions- und Replikationsverhalten zur Therapie kleinzelliger Bronchialkarzinome

■ Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.), Kühnel, Florian (PD Dr.); Förderung: DFG-Normalverfahren

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: Wuhrer, Manfred (Dr. rer. nat.), 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.), Universitat de Valencia, Spain; Yanagawa, Yuchio (Dr.), Gunma University, Maebashi, Japan; 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

Identifizierung und Charakterisierung neuraler Akzeptorproteine der Polysialyltransferasen ST8SiaII und ST8SiaIV

■ Projektleitung: Mühlenhoff, 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

Importance of UDP-glucose biosynthesis for the protozoan parasite Leishmania major

■ Projektleitung: Routier, Francoise (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ferguson, Michael A.J. (Prof. Dr.), College of Life Sciences, University of Dundee, Dundee, UK; Förderung: DFG-Normalverfahren

Biosynthesis of glucosamine containing glycolipids in the fungal pathogen Aspergillus fumigatus: New enzymes, new drug targets?

■ Projektleitung: Routier, Francoise (Prof. Dr.); Förderung: DFG-Normalverfahren

Originalpublikationen

Ahrens J, Foadi N, Eberhardt A, Haeseler G, Dengler R, Leffler A, Mühlenhoff M, Gerardy-Schahn R, Leuwer M. Defective Polysialylation and Sialylation Induce Opposite Effects on Gating of the Skeletal Na Channel NaV1.4 in Chinese Hamster Ovary Cells. Pharmacology 2011;87(5-6):311-317

Bolborea M, Laran-Chich MP, Rasri K, Hildebrandt H, Govitrapong P, Simonneaux V, Pevet P, Steinlechner S, Klosen P. Melatonin Controls Photoperiodic Changes in Tanycyte Vimentin and Neural Cell Adhesion Molecule Expression in the Djungarian Hamster (Phodopus sungorus). Endocrinology 2011;152(10):3871-3883

Buettner FF, Konze SA, Maas A, Gerlach GF. Proteomic and immunoproteomic characterization of a DIVA subunit vaccine against Actinobacillus pleuropneumoniae. Proteome Sci 2011;9(1):23

Chen R, John J, Rode B, Hitzmann B, Gerardy-Schahn R, Kasper C, Scheper T. Comparison of polysialic acid production in Escherichia coli K1 during batch cultivation and fed-batch cultivation applying two different control strategies. J Biotechnol 2011;154(4):222-229

Eggers K, Werneburg S, Schertzinger A, Abeln M, Schiff M, Scharenberg MA, Burkhardt H, Muhlenhoff M, Hildebrandt H. Polysialic acid controls NCAM signals at cell-cell contacts to regulate focal adhesion independent from FGF receptor activity. J Cell Sci 2011;124(Pt 19):3279-3291

Heesemann L, Kotz A, Echtenacher B, Broniszewska M, Routier F, Hoffmann P, Ebel F. Studies on galactofuranose-containing glycostructures of the pathogenic mold Aspergillus fumigatus. Int J Med Microbiol 2011;301(6):523-530

Hu H, Eggers K, Chen W, Garshasbi M, Motazacker MM, Wrogemann K, Kahrizi K, Tzschach A, Hosseini M, Bahman I, Hucho T, Mühlenhoff M, Gerardy-Schahn R, Najmabadi H, Ropers HH, Kuss AW. ST3GAL3 Mutations Impair the Development of Higher Cognitive Functions. Am J Hum Genet 2011;89(3):407-414

Kraft B, Johswich A, Kauczor G, Scharenberg M, Gerardy-Schahn R, Bakker H. „Add-on" domains of Drosophila beta1,4-N-acetylgalactosaminyltransferase B in the stem region and its pilot protein. Cell Mol Life Sci 2011;68(24):4091-4100

Maggioni A, Meier J, Routier F, Haselhorst T, Tiralongo J. Direct Investigation of the Aspergillus GDP-Mannose Transporter by STD NMR Spectroscopy. Chembiochem 2011;12(16):2421-2425

Rey-Gallardo A, Delgado-Martin C, Gerardy-Schahn R, Rodriguez-Fernandez JL, Vega MA. Polysialic acid is required for neuropilin-2a/b-mediated control of CCL21-driven chemotaxis of mature dendritic cells and for their migration in vivo. Glycobiology 2011;21(5):655-662

Schiff M, Rockle I, Burkhardt H, Weinhold B, Hildebrandt H. Thalamocortical pathfinding defects precede degeneration of the reticular thalamic nucleus in polysialic acid-deficient mice. J Neurosci 2011;31(4):1302-1312

Schulz EC, Bergfeld AK, Ficner R, Mühlenhoff M. Crystal structure analysis of the polysialic acid specific O-acetyltransferase NeuO. PLoS One 2011;6(3):e17403

Sethi MK, Buettner FF, Ashikov A, Krylov VB, Takeuchi H, Nifantiev NE, Haltiwanger RS, Gerardy-Schahn R, Bakker H. Molecular Cloning of a Xylosyltransferase that Transfers the Second Xylose to O-Glucosylated Epidermal Growth Factor Repeats of Notch. J Biol Chem 2012;287(4):2739-2748

Valentiner U, Mühlenhoff M, Lehmann U, Hildebrandt H, Schumacher U. Expression of the neural cell adhesion molecule and polysialic acid in human neuroblastoma cell lines. Int J Oncol 2011;39(2):417-424

Vogt J, Glumm R, Schlüter L, Schmitz D, Rost BR, Streu N, Rister B, Suman Bharathi B, Gagiannis D, Hildebrandt H, Weinhold B, Mühlenhoff M, Naumann T, Savaskan NE, Brauer AU, Reutter W, Heimrich B, Nitsch R, Horstkorte R. Homeostatic regulation of NCAM polysialylation is critical for correct synaptic targeting. Cell Mol Life Sci 2012;69(7):1179-1191

Übersichtsarbeiten

Tefsen B, Ram AF, van Die I, Routier FH. Galactofuranose in eukaryotes: aspects of biosynthesis and functional impact. Glycobiology 2012;22(4):456-469

Abstracts

2011 wurden 9 Abstracts publiziert.

Promotionen

Kraft, Benjamin (Dr. rer. nat.): Characterization of interaction between GABPI and the [beta]1,4Ga1NAcTransferaseB from Drosophila melanogaster.

Rollenhagen, Manuela (Dr. rer. nat.): Polysialylation of neuropilin-2 and the synaptic cell adhesion molecule SynCAM 1: distinct functions of the polysialyltransferases ST8SiaII and ST8SiaIV.

Schaper, Wiebke (Dr. rer. nat.): Biochemical characterization of vertebrate CMP-sialic acid synthetases and functional analysis in early Zebrafish development.

Diplome

Ehrit, Jörg (Dipl. biochem.): Struktur-Funktions-Analytik der bakteriellen Polysialyltransferase von Neisseria menigitidis Serogruppe B.

Kuckuck, Sarah (Dipl. biochem.): Charakterisierung des synaptischen Zelladhäsionsmoleküls SynCAM 1.

Müller, Christina (Dipl. biochem.): Carbohydrate active enzymes involved in glycolipid biosynthesis in the pathogenic filamentous fungus Aspergillus fumigatus.

Master

Abeln, Markus (M.Sc. Biochemie): Einfluss von Polysialinsäure und NCAM auf Neuritenwachstum und Faszikulation in einem Explantatkultur-Modellsystem.

Fuchs, Hazel (M.Sc. Biochemie): Studies towards understanding Linkage Specificity in Bacterial Polysialyltransferases.

Stipendien

Baumann, Anna-Maria (Dipl. biochem.): Identification and Characterization of Sialic-acid specific O-acetyltransferases.

Konze, Sarah (Dipl. biochem.): Analyse des Glycoproteoms von humanen embryonalen Stammzellen und induzierten pluripotenten Stammenzellen im Verlauf der Differenzierung zu Kardiomyozyten.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.): Editorial Board Member von Glycobiology; DFG-Fachgutachter in der Study Section „Molekulare Biologie"; Fachgutachter für „The Netherlands Organisation for Scientific Research (NWO)".

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

Routier, Francoise (Prof. Dr.): Stellv. Vorsitzender der Fachgruppe Eukaryontische Krankheitserreger der Deutschen Gesellschaft für Hygiene and Mikrobiologie (DGHM).

Patente

Schwarzer, David (Dr. rer. nat.), Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.), Keys, Timothy (M.Sc.), et al.: Enzymes having alpha2,9 endosialidase activity.

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Direktor: Prof. Dr. Michael P. 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 Forschungsverbünden wie den Sonderforschungsbereichen 738 („Transplantation, Sprecher"), SFB 621 („Darm"), Transregio SFB/TRR 77 („Liver Cancer", stellv. Sprecher), 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

Bile proteomic profiles differentiate cholangiocarcinoma from primary sclerosing cholangitis and choledocholithiasis - Eine neues diagnostische Methode zur Erkennung des cholangiozellulären Karzinoms: Biliäre Proteomanalyse

Hintergrund:

Eine der großen medizinischen Herausforderung der heutigen Zeit ist die Früherkennung von Krebserkrankungen im Allgemeinen und des Gallenganges im Speziellen. Werden diese Tumore nicht oder zu spät erkannt, ist eine kurative Therapie in vielen Fällen nicht mehr möglich und es verbleiben nur palliative Maßnahmen.

Vor dem Hintergrund der steigenden Inzidenz vor allem beim cholangiocelluären Karzinom (CCC) werden den Bereichen Früherkennung und Differentialdiagnose und daraus abgeleitet Verlaufsverzögerung bzw. kurativer Behandlung eine besondere Bedeutung eingeräumt. Die Erfassung von symptomfreien oder kaum beeinträchtigten Personen, aber dennoch in einem Frühstadium bereits erkrankten Tumorpatienten ist zudem auch für epidemiologische Studien aufgrund der großen volkswirtschaftlichen Relevanz von aktueller Bedeutung.

Zurzeit gibt es im klinischen Alltag nur unzureichende Verfahren (bildgebende oder Biomarker-basierte) zur Früherkennung dieser Tumore. Darüber hinaus ist eine Differenzierung der unterschiedlichen Tumoren aufgrund Ihrer gleichen Lokalität oft nicht möglich, jedoch für den Kliniker als Voraussetzung für eine spezifische therapeutische Behandlung notwendig. Eine effektive Früherkennung dieser Tumore würde eine Optimierung der Patientenversorgung mit Verbesserung der Lebensqualität bergen: So könnte bei einer frühen Detektion dieser Tumore eine minimal-invasive Therapie

(endoskopische oder lokale Therapie, chirurgische Eingriffe) oder frühe Chemotherapie eine potentielle Heilung erfolgen und es werden Kosten z.B. für Krankenhausaufenthalte und langfristige Chemotherapien gespart.

Das CCC entsteht entweder in der Leber im Bereich der Gallenwege oder außerhalb der Leber im Bereich der Hauptgallengänge. Das CCC beruht auf der malignen Entartung von Cholangiozyten im gesamten biliärem System und wird meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium erkannt, so dass weniger als 50% der Patienten operiert und damit kurativ behandelt werden können (Malhi and Gores, 2006; Singh and Patel, 2006). Die Überlebenswahrscheinlichkeit bei dieser Tumorart ist nach 5 Jahren mit maximal 10% verheerend. Die Diagnose des CCC ist sehr schwierig und basiert auf eine Bildgebung und den Tumormarker CA 19-9, jedoch sind erhöhte CA 19-9 Werte auch bei der Entzündung der Gallenwege und bei der Gelbsucht zu finden, so dass dieser Tumormarker zur Diagnosestellung unzureichend ist.

Gerade die Früherkennung des CCCs hätte erhebliche therapeutische Konsequenzen. Nur eine frühe Diagnosestellung führt zu einer rechtzeitigen Leber-Transplantation und damit zur kurativen Therapie. Zurzeit wird eine nicht wirklich effektive Gemcitabine-Monotherapie durchgeführt.

Für das CCC ist es bereits gelungen, ein Risikokollektiv zu charakterisieren, nämlich Patienten mit einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC), jedoch haben wir bisher keine zufriedenstellenden Überwachungsstrategien zur Carcinomfrüherkennung (LaRusso et al., 2006). Patienten mit einer PSC leiden unter einer chronischen, fibrosierenden und die Gallengänge allmählich verschließenden cholestatischen Erkrankung, die mit der Colitis ulcerosa assoziiert ist. Im Anfangsstadium sind die Patienten meist beschwerdefrei und erst später entwickelt sich Juckreiz, Müdigkeit sowie Ikterus (LaRusso et al., 2006). 8-14 % der Patienten mit PSC werden ein CCC entwickeln.

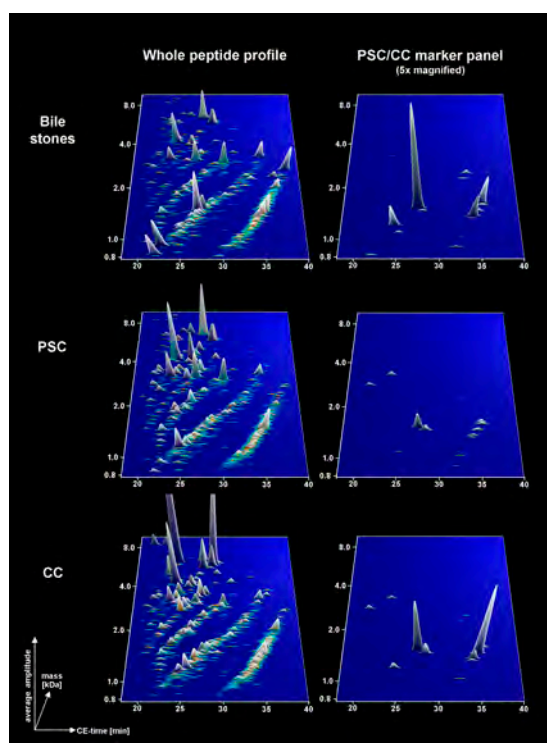


Abb. 1:

Aktuelle Arbeit

Ein möglicher und vielversprechender Ansatz ist die Untersuchung der Proteinmuster im Gallensaft. Unsere Hypothese war, dass der Gallengangstumor spezifische Proteine direkt in die Galle sezerniert und dass damit die Gallensaftuntersuchung besonders spezifisch ist (Abb.1). Ferner nahmen wir an, dass unterschiedliche Eiweißmuster im Gallensaft von Tumor-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden zu finden sind.

Im Rahmen unsere Studie wurde während biliärer endoskopischer Eingriffe bei Patienten mit Gallengangsobstruktion (CCC, PSC und Choledocholithiasis) ca. 1 ml Gallensaft gewonnen. Mit Hilfe der Kapillarelektrophorese-gekoppelte Massenspektroskopie (CE-MS) erfolgte die Proteinbestimmung . Zunächst wurde ein sogenanntes Differenzierungsmodell durch die Proteinanalyse entwickelt. Dabei wurde ein PSC/CCC (Unterscheidung PSC/CCC und Choledocholithiasis) und ein CCC Modell (PSC vs. CCC) entwickelt (Abb. 2). Diese Muster bestehen aus 18 bzw. 22 Peptiden.

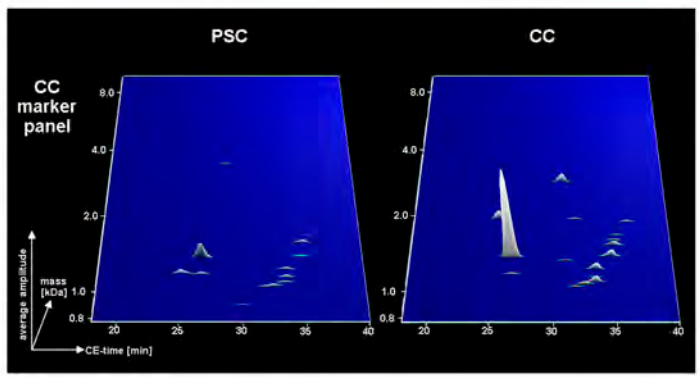
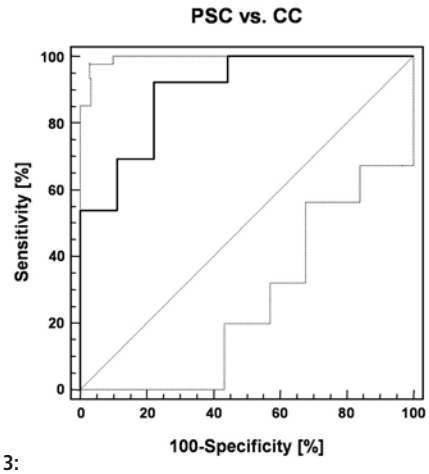


Abb. 2:

Es ist uns gelungen, die Hälfte dieser Peptide u.a. durch Sequenzierung zu charakterisieren und damit die Tür für weitere Untersuchungen in Hinsicht der Pathophysiologie des CCC zu öffnen.

Die Proteinanalyse von 107 Gallensäften zeigte, dass diese Methode ein CCC von einer PSC und Choledocholithiasis erfolgreich unterscheiden kann (Abb.3). Besonders interessant ist, dass 8 von 10 Patienten mit einem CCC auf dem Boden einer PSC durch die Proteinanalyse richtig erkannt wurden.



Group comparison	PSC vs. CC
Sample size	9/13
AUC	0.90
Standard error	0.068
95% CI	0.69 - 0.98
Significance level P	0.0001

‡ At 0.008 as cut-off values for sensitivity and specificity are 92 and 78 %, respectively.

Abb. 3:

Zusammenfassung
Unsere Arbeit zeigt einen neuen methodischen Ansatz zur Erkennung von Gallengangskrebs. Durch die biliäre Proteinanalyse kann ein CCC auch bei Patienten mit einer PSC erkannt werden. Die ist besonders interessant, da es bei Patienten mit PSC kein ausreichendes Überwachungsprogramm vorhanden ist und das CCC zu spät erkannt wird. Damit kann die Proteomanalyse von Gallensaft als Früherkennung des CCC bei Patienten mit PSC dienen. Aufgrund dieser Arbeit wird nun eine große prospektive Multicenterstudie folgen, um dies zu bestätigen.

Veröffentlichung:
Lankisch TO, Metzger J, Negm AA, Voßkuhl K, Schiffer E, Siwy J, Weismüller TJ, Schneider AS, Thedieck K, Baumeister R, Zürbig P, Weissinger EM, Manns MP, Mischak H, Wedemeyer J. Bile proteomic profiles differentiates cholangiocarcinoma from primary sclerosing cholangitis and choledocholithiasis. Hepatology 2011;53:875-84

■ Projektleitung: Lankisch, Tim (PD Dr.); Kooperationspartner: Negm, Ahmed, Manns, Michael (Prof. Dr.), Wedemeyer, Jochen (PD Dr.), Metzger, Jochen (Mosaiques diagnostics, GmbH), Mischak, Harald (Mosaiques diagnostics, GmbH); Förderung: IFB-Tx, Niedersächsische Krebsgesellschaft

Weitere Forschungsprojekte

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

■ Projektleitung: Bachmann, Oliver (PD Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (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.); Kooperationspartner: Falk, Christine (Prof. Dr.), Institut für Transplantationsimmunologie, MHH; Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.), Skawran, Britta (Dr.), Institut für Zell- und Molekularpathologie, MHH; Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.), Institut für Molekulare und Translationale Therapiestrategien, MHH; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft, SFB/TRR77: „Liver Cancer - From Molecular Pathogenesis to Targeted Therapies"

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

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

Klinische Relevanz von Zelltodmechanismen bei Lebererkrankungen

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

Generation, characterisation and use of human liver progenitor cells

■ Projektleitung: Bock, Michael (Dr.); Kooperationspartner: Vondran, Florian (Dr.), Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie; Förderung: REBIRTH (DFG), Junior Research Group "Hepatic Cell Therapy"

Virus and host genetic determinants of disease progression and treatment response in hepatitis C virus infection

■ Projektleitung: Ciesek, Sandra (PD Dr.); Kooperationspartner: von Hahn, Thomas (Dr.); Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung

The role of host cyclophilin polymorphisms for the natural history of hepatitis C infection and treatment with cyclophilin inhibitors

■ Projektleitung: Ciesek, Sandra (PD Dr.); Förderung: Novartis

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: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Förderkennzeichen INST 192/370-1 (SFB 900/1)

Role of heterologous immunity for natural resistance to HCV infection

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (PD Dr.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Förderkennzeichen 01KI0788

HBsAg as biomarker for optimized management of patients with hepatitis B virus (HBV) infection

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (PD Dr.), Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Manns, Michael P. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Wursthorn, Karsten (Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, Glebe, Dieter (PD), Nationales Refernzzentrum Hepatitis B und D, Universitätsklinikum Gießen und Marburg (Gießen); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

Host and viral factors in acute hepatitis C, Project C

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (PD Dr.); Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: European Commission under the Health Cooperation Work Programme of the 7th Framework Programme for the Research and Technological Development, a Euro-Egyptian initiative to fight Hepatitis C infections (HepaCute)

Teilprojekt B2: CD4+CD25+ regulatorische T Zellen bei Patienten nach Lebertransplantation -immunologische und klinische Konsequenzen

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Cornberg, Markus (PD Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Förderkennzeichen SFB 738/B2

Quantitatives HBsAg im natürlichen Verlauf der chronischen Hepatitis B

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

Identification and documentation of patients with chronic Hepatits C infected with genotypes 2 and 3

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

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

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

Entwicklung eines neuen Sonographiesimulators auf der Basis eines optischen Trackingsystems

■ Projektleitung: Gebel, Michael (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Jehle, Gernot, Schallware, D-13125 Berlin; Förderung: Schallware, Stellung des Aufnahmesystems, Softwareentwicklung)

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

■ Projektleitung: Gebel, Michael (Prof. Dr.), Rifai, Kinan (PD Dr.), Potthoff, Andrej (Dr.); Kooperationspartner: Jehle, Gernot, Schallware, D-13125 Berlin; Förderung: Schallware

Quantitative Analyse der Phasen der Echokontrastsonographie

■ Projektleitung: Gebel, Michael (Prof. Dr.), Rifai, Kinan (PD Dr.), Potthoff, Andrej (Dr.); Kooperationspartner: RF-Schnittstelle vorhanden

Evaluation und Entwicklung alternative Verfahren zur quantitativen eindimensionalen dynamischen transienten Elastographie

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

Internationale Multicenterstudie: Evaluation der ARFI-Verfahrens zur Leberfibrosequantifizierung bei HCV-Infektion mit verschiedenen Genotypen im Vergleich zur Leberbiopsie und serologischen Scores wie Apri-Score und ELF-Score

■ Projektleitung: Rifai, Kinan (PD Dr.), Gebel, Michael (Prof. Dr.), Potthoff, Andrej (Dr.); Kooperationspartner: Friedrich -Rust, Mireen (Dr.), Sarrazin, Christoph (Prof. Dr.) Frankfurt; Förderung: Siemens

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

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

Histogrammbasierte statistische Bildanalyse (ASQ) zur Diagnose von Lebererkrankungen

■ Projektleitung: Potthoff, Andrej (Dr.), Boozari, Bita (Dr.), Bleck, Joachim (Dr.), Gebel, Michael (Prof. Dr.); Förderung: Toshiba

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

■ Projektleitung: Agné, Clemens (Dr.), Gebel, Michael (Prof. Dr.); Förderung: Siemens

Viral infection of hepatocytes

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

Virus and host genetic determinants of disease progression and treatment response in hepatitis C virus infection

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas (Dr.), Ciesek, Sandra (PD Dr.); Kooperationspartner: Protzer, Ulrike (Prof. Dr.), TU München; Kaiser, Rolf (Prof. Dr.), Uni Köln; Bartenschlager, Ralf (Prof. Dr.), Uni Heidelberg; Förderung: Deutsches Zentrum Infektionsforschung

The role of host cyclophilin polymorphisms for the natural history of hepatitis C infection and treatment with cyclophilin inhibitors

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas (Dr.), Ciesek, Sandra (PD Dr.); Förderung: Novartis Pharma

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

Leberbiospieprogramm nach Organtransplantation

■ Projektleitung: Jaeckel, Elmar (Dr.), Manns, Michael (Prof. Dr.), Haller, Hermann (Prof. Dr.), Kreipe, Hans-Heinrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Meyer-Heithuis, Christoph; Förderung: DFG, SFB 738, 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 Behandlungeszentrum 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: Kühnel, Florian (PD Dr.), Kubicka, Stefan (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Sauer, Martin (PD Dr.), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Förderkennzeichen KU1213/6-1

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

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

Molekulare Therapie des HCC: gezielte, p53-abhängige virale Replikation zur Induktion eines immunogenen Zelltodes im murinen Mosaikmodell des HCC

■ Projektleitung: Kühnel, Florian (PD Dr.), Kubicka, Stefan (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe, Antragsnummer 109554

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: Kühnel, Florian (PD Dr.), Kubicka, Stefan (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Transregion-SFB TRR77, Projekt C7

Generierung und Charakterisierung von Memory CD8 T-Zellen nach Virus/Tumorimmuninterferenz im transgenen Modell des Hepatozellulären Karzinoms

■ Projektleitung: Kühnel, Florian (PD Dr.), Wirth, Thomas C. (Dr.); Förderung: Wilhelm-Sander-Stiftung, Antragsnummer: 2011.042.1

Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate

■ Projektleitung: Kubicka, Stefan (Prof. Dr.), Malek, Nisar (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), SFB-738, Projekt C1

Potenzierung antitumoraler Immunreaktionen gegen solide Tumore durch heterologe Onkolyse-gestützte DC-Vakzinierungen

■ Projektleitung: Woller, Norman (Dr.); Förderung: MHH, Hilf-Programm

Standardisierung für regenerative Therapien- mesenchymale Stammzellen (START-MSC 2); Teilprojekt 6: Entwicklung von Hepatozyten aus spezialisierten MSC-Subpopulationen

■ Projektleitung: Ott, Michael (PD Dr.); Kooperationspartner: Klüter, Harald (Prof. Dr.), Bieback, Karen (PD Dr.), Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Ho, Daniel (Prof. Dr.), Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Klinik für Hämatologie, Franke, Werner (Prof. Dr.), DKFZ, Heidelberg, Besser, Daniel (PD Dr.), Max-Delbrück Zentrum, Berlin; Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Förderkennzeichen DLR-01GN0944

Corline Heparin Technology - Enabling Regenerative Medicine

■ Projektleitung: Ott, Michael (PD Dr.); Kooperationspartner: Nittmar, Henrik, Corline Technologies, Uppsala Schweden; Förderung: Framework Programm der Europäischen Union (FP7-SME-2010-1, Projekt-ID: 262572

Cytonet GmbH & Co

■ Projektleitung: Ott, Michael (PD Dr.); Förderung: Vertraglich geregelte Auftragsforschung für Cytonet

BIO-DISC6: Entwicklung neuartiger therapeutischer Ansätze des Diabetes mellitus auf der Basis einer ex vivo und in vivo Re.programmierung von Leberzellen in insulinproduzierende, glukosesensitive Zellen durch Protein- und/oder Gentransfer

■ Projektleitung: Ott, Michael (PD Dr.); Kooperationspartner: Ferber, Sarah (Prof. Dr.), Sheba Medical Center, The Sheba Regenerative Medicine, Stem Cell and Tissue engineering Center; Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Förderkennzeichen 0316046

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

■ Projektleitung: Gebel, Michael (Prof. Dr.), Rifai, Kinan (PD Dr.), Potthoff, Andrej (Dr.); Kooperationspartner: Jehle, Gernot, Schallware, D-13125 Berlin; Förderung: Schallware

Evaluation und Entwicklung alternative Verfahren zur quantitativen eindimensionalen dynamischen transienten Elastographie

■ Projektleitung: Potthoff, Andrej (Dr.), Gebel, Michael (Prof. Dr.), Rifai, Kinan (PD Dr.); Förderung: Zonare Medical Systems, 91052 Erlangen

Prognostische Bedeutung der quantitativen eindimensionalen dynamischen transienten Elastographie (ARFI) bei Patienten mit chronischen Lebererkankungen vor und nach Lebetransplantation

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

Histogrammbasierte statistische Bildanalyse (ASQ) zur Diagnose von Lebererkrankungen

■ Projektleitung: Potthoff, Andrej (Dr.), Boozari, Bita (Dr.), Bleck, J. (Prof. Dr.), Gebel, Michael (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Prof. Dr. Keim, Volker, Universitätsklinik Leipzig, Dr. med. Christoph Vogt, St. Josef Krankenhaus Moers GmbH; Förderung: Toshiba, 41460 Neuss

Long term follow-up of Budd Chiari Syndrome

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

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

■ Projektleitung: Rifai, Kinan (PD Dr.); Förderung: Unterstützung durch Bracco Imaging s.p.a., Milano, Italia

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.); Förderung: Hep Net / Unterstützung durch Siemens AG, München

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

PEG-Studie: „Die perkutane Sonde: Indikation und Verlauf"

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

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

■ Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Soleimani, Manoocher (MD), University of Cincinnati; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Förderkennzeichen DFG Se 460/13-4

Physiologische Funktion und Regulation der SLC26a7 und SLC26a9 in der Magenschleimhaut

■ Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Soleimani, Manoocher (MD), University of Cincinnati; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Förderkennzeichen DFB 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 (MD, PhD), Capital Medical University, You An Men Beijing; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutsch-chinesisches Kooperationsprojekt, Förderkennzeichen DFG-CHV113

Molecular mechanisms of HCO3- transport in pancreatic ducts

■ Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hegyi, Peter (MD, PhD), Rakonczay, Zoltan (PhD., DSc), University of Szeged; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutsch-ungarisches Kooperationsprojekt, Förderkennzeichen 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: De Jonge, Hugo (PhD), Erasmus MC, Rotterdam; Donowitz, Mark (MD), John Hopkins Center for Epithelial Disorders, Baltimore; Weinman, Edward J. (MD), University of Maryland Hospital, Baltimore; Yun, Chris (PhD), Emory University, Atlanta; Hornef, Matthias (Prof. Dr. med.), MHH, Med. Mikrobiologie, u.a.; Förderung: 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: De Jonge, Hugo (PhD), Erasmus MC, Rotterdam; Lamprecht, Georg (Prof. Dr. med.), Eberhard-Karls-Universität, UKT 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 (MSc, PhD); Förderung: HILF Förderung

PDZK1 transcriptional regulation during intestinal inflammation

■ Projektleitung: Yeruva, Sunil (MSc, PhD); Förderung: HILF Förderung

SFB 621 Projekt C3 „Molekulare Grundlagen der mukosalen Regulation humaner UDP-Glukuronosyltransferasen (UGT)“ 07/2009-07/2013

■ Projektleitung: Strassburg, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

TR77 Projekt A4 "Regulation hepatokarzinogen 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 (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schirmacher, Peter (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Heidelberg; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Prädiktionsfaktoren für Posttransplantationsüberleben. IFB-TX

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

Untersuchungen zur Bedeutung von c-myc für die Hepatokarzinogenese

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (PD Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), SFB-TRR 77

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

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

Untersuchungen zur Bedeutung des Transkriptionsfaktors Nrf2 für den Energiemetabolismus

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (PD Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Vo959/4-2

Untersuchungen zur differentiellen Bedeutung des adaptiven Immunsystems für die FAA-induzierte Hepatitis Hepatokarzinogenese

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (PD Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Vo959/6-1

Netzwerk: Host and viral determinants for susceptibility and 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, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Förderkennzeichen 01KI0788

Teilprojekt B2: CD4+CD25+ regulatorische T Zellen bei Patienten nach Lebertransplantation -immunologische und klinische Konsequenzen

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.), Cornberg, Markus (PD Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Förderkennzeichen SFB 738/B2

Teilprojekt A5: Bedeutung der Hepatitis C Virus-Quasispezies-Entwicklung für die Chronifizierung der HCV-Infektion

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.), Wölk, Benno (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft(DFG), Förderkennzeichen SFB 900/1

Teilprojekt 37: Hepatitis virus infections and solid organ transplantation: A structured interdisciplinary program to optimize patient management, reduce costs and prevent reinfections

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation (IFB-Tx), Förderkennzeichen 01E00802

HBsAg as biomarker for optimized management of patients with hepatitis B virus (HBV) infection

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (PD Dr.), Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.), Manns, Michael P. (Prof. Dr.); Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

Effects of type I interferons on human NK cells: Relevance for hepatitis C virus infection

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: International Research Training Group 1273

Host and viral factors in acute hepatitis C

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (PD Dr.), Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: European Commission under the Health Cooperation Work Programme of the 7th Framework Programme for the Research and Technological Development, a Euro-Egyptian initiative to fight Hepatitis C infections (HepaCute)

Pilot-Studie zur therapeutischen Impfung von Patienten mit einer chronischen HBV Infektion mittels eines neuen Impfstoffes aus Kuba", Projektnummer CUB 11/A01

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung, "Förderung von Anbahnungsmaßnahmen für bilaterale Kooperation in Forschung und Technologie"

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

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.), Manns, Michael P. (Prof. Dr.); Förderung: 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, Heiner (Prof. Dr.), Manns, Michael P. (Prof. Dr.); Förderung: 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, Heiner (Prof. Dr.), Manns, Michael P. (Prof. Dr.); Förderung: Roche Pharmaceuticals & Gilead Sciences

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

■ Projektleitung: Wedemeyer, Jochen (PD Dr.), Lankisch, Tim (PD Dr.), Weismüller, Tobis (Dr.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF): IFB-TX Projektnummer: 19.

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

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

SFB TRR77 Transregio, Teilprojekt C2, "Liver cancer - from molecular pathogenesis to targeted therapies"

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

"Generierung und Charakterisierung von Memory CD8 T-Zellen nach Virus/Tumor-Immuninterferenz im transgenen Modell des Hepatozellulären Karzinoms"

■ Projektleitung: Wirth, Thomas (Dr.); Kooperationspartner: AG Kühnel/Kubicka, Abt. Gastroenterologie, MHH; Förderung: Wilhelm Sander-Stiftung, München

Untersuchungen zum Lebenszyklus von Hepatitis B Virus und HBV/HDV Koinfektion im Mausmodell

■ Projektleitung: Wursthorn, Karsten (Dr.), Manns, Michael P. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Guzman, Carlos, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung; Förderung: HRBS, PhD Student

Bestimmung von Seromarkern bei chronischer Hepatitis B Virusinfektion

■ Projektleitung: Wursthorn, Karsten (Dr.),Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.), Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: Novartis Pharma AG

Entwicklung und Evaluierung von quantitativen Methoden zur Bestimmung von Hepatitis B Seromarkern

■ Projektleitung: Wursthorn, Karsten (Dr.),Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: Roche Diagnostics Ltd

Hepatitis B Therapie: Optimierung durch phänotypische Evalutation (HOPE)

■ Projektleitung: Wursthorn, Karsten (Dr.); Kooperationspartner: Protzer, Ulrike, Institut für Virologie, Technische Universität München; Förderung: BMBF, Förderkennzeichen 01ES0819

HBsAg as biomarker for optimized management of patients with hepatitis B virus (HBV) infection

■ Projektleitung: Wursthorn, Karsten (Dr.),Cornberg, Markus (PD Dr.), Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung

Saisonale Grippeimpfstudie bei Transplantierten und gesunden Kontrollen - Fluad Tx

■ Projektleitung: Wursthorn, Karsten (Dr.), Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: 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, Heiner (Prof. Dr.), Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: IFB Tx, BMS

Research Group "Liver Regeneration"

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

Project B4, "RNAi Screening for Synthetic Lethalities and Treatment response Modifiers of Targeted Therapies in Hepatocellular Carcinoma

■ Projektleitung: Zender, Lars (Prof. Dr.)

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

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

Originalpublikationen

Avedillo Diez I, Zychlinski D, Coci EG, Galla M, Modlich U, Dewey RA, Schwarzer A, Maetzig T, Mpofu N, Jaeckel E, Boztug K, Baum C, Klein C, Schambach A. Development of novel efficient SIN vectors with improved safety features for Wiskott-Aldrich syndrome stem cell based gene therapy. Mol Pharm; 2011;8(5):1525-1537

Beutel G, Wiesner O, Eder M, Hafer C, Schneider AS, Kielstein JT, Kühn C, Heim A, Ganzenmüller T, Kreipe HH, Haverich A, Tecklenburg A, Ganser A, Welte T, Hoeper MM. Virus-associated hemophagocytic syndrome as a major contributor to death in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection. Crit Care; 2011;15(2):R80

Bohne F, Martinez-Llordella M, Lozano JJ, Miquel R, Benitez C, Londono MC, Manzia TM, Angelico R, Swinkels DW, Tjalsma H, Lopez M, Abraldes JG, Bonaccorsi-Riani E, Jaeckel E, Taubert R, Pirenne J, Rimola A, Tisone G, Sanchez-Fueyo A. Intra-graft expression of genes involved in iron homeostasis predicts the development of operational tolerance in human liver transplantation. J Clin Invest; 2012;122(1):368-382

Boozari B, Soudah B, Rifai K, Schneidewind S, Vogel A, Hecker H, Hahn A, Schlue J, Dietrich CF, Bahr MJ, Kubicka S, Manns MP, Gebel M. Grading of hypervascular hepatocellular carcinoma using late phase of contrast enhanced sonography - a prospective study. Dig Liver Dis; 2011;43(6):484-490

Chan HL, Thompson A, Martinot-Peignoux M, Piratvisuth T, Cornberg M, Brunetto MR, Tillmann HL, Kao JH, Jia JD, Wedemeyer H, Locarnini S, Janssen HL, Marcellin P, for the Good Practice in using sAg in Chronic Hepatitis B Study Group (GPs-CHB Study Group). Hepatitis B surface antigen Quantification: Why and How to use it in 2011 - A Core Group Report. J Hepatol; 2011;55(5):1121-1131

Ciesek S, von Hahn T, Colpitts CC, Schang LM, Friesland M, Steinmann J, Manns MP, Ott M, Wedemeyer H, Meuleman P, Pietschmann T, Steinmann E. The green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate (EGCG) inhibits hepatitis C virus (HCV) entry. Hepatology; 2011;54(6):1947-1955

Ciesek S, Westhaus S, Wicht M, Wappler I, Henschen S, Sarrazin C, Hamdi N, Abdelaziz AI, Strassburg CP, Wedemeyer H, Manns MP, Pietschmann T, von Hahn T. Impact of intra- and interspecies variation of occludin on its function as coreceptor for authentic hepatitis C virus particles. J Virol; 2011;85(15):7613-7621

Cornberg M, Manns MP. Prävention der Virushepatitis A bis E. Internist (Berl); 2011;52(3):250-264

Deterding K, Naesens L, Buti M, Janssen H, Kirschner J, Guerrero A, Reijnders J, Neyts J, Zoulim F, Wedemeyer H. Adefovir serum levels do not differ between responders and nonresponders. J Viral Hepat; 2011;18(7):e175-8

Doerrbecker J, Friesland M, Ciesek S, Erichsen TJ, Mateu-Gelabert P, Steinmann J, Steinmann J, Pietschmann T, Steinmann E. Inactivation and survival of hepatitis C virus on inanimate surfaces. J Infect Dis; 2011;204(12):1830-1838

Donowitz M, Singh S, Singh P, Chakraborty M, Chen Y, Murtazina R, Gucek M, Cole RN, Zachos NC, Salahuddin FF, Kovbasnjuk O, Broere 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 NHERF2 knockout mouse jejunal brush border membrane vesicles. Physiol Genomics; 2011;43(11):674-684

Eden G, Busch M, Kühn-Velten WN, Schneider A, Kielstein JT. Successful treatment of life-threatening pentoxifylline intoxication by high-flux hemodialysis. Clin Nephrol; 2011;75(2):171-173

Grabowski J, Yurdaydin C, Zachou K, Buggisch P, Hofmann WP, Jaroszewicz J, Schlaphoff V, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H, the HIDIT-1 study group. Hepatitis D virus-specific cytokine responses in patients with chronic hepatitis delta before and during interferon alfa-treatment. Liver Int; 2011;31(9):1395-1405

Greten TF. Verbesserung des mittleren Überlebens von Patienten mit neuroendokrinen Karzinomen des Pankreas durch die Behandlung mit molekularen Therapien. Z Gastroenterol; 2011;49(11):1489-1490

Greten TF, Manns MP, Korangy F. Myeloid derived suppressor cells in human diseases. Int Immunopharmacol; 2011;11(7):802-807

Hardtke-Wolenski M, Noyan F, Jaeckel E. Requirements and challenges of a preclinical autoimmune hepatitis mouse model. Dig Dis; 2011;29(4):402-410

Hartmann D, Srivastava U, Thaler M, Kleinhans KN, N'kontchou G, Scheffold A, Bauer K, Kratzer RF, Kloos N, Katz SF, Song Z, Begus-Nahrmann Y, Kleger A, von Figura G, Strnad P, Lechel A, Gunes C, Potthoff A, Deterding K, Wedemeyer H, Ju Z, Song G, Xiao F, Gillen S, Schrezenmeier H, Mertens T, Ziol M, Friess H, Jarek M, Manns MP, Beaugrand M, Rudolph KL. Telomerase gene mutations are associated with cirrhosis formation. Hepatology; 2011;53(5):1608-1617

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

He P, Lee SJ, Lin S, Seidler U, Lang F, Fejes-Toth G, Naray-Fejes-Toth A, Yun CC. Serum- and glucocorticoid-induced kinase 3 in recycling endosomes mediates acute activation of Na+/H+ exchanger NHE3 by glucocorticoids. Mol Biol Cell; 2011;22(20):3812-3825

Hintermann E, Holdener M, Bayer M, Loges S, Pfeilschifter JM, Granier C, Manns MP, Christen U. Epitope spreading of the anti-CYP2D6 antibody response in patients with autoimmune hepatitis and in the CYP2D6 mouse model. J Autoimmun; 2011;37(3):242-253

Hoechst B, Gamrekelashvili J, Manns MP, Greten TF, Korangy F. Plasticity of human Th17 cells and iTregs is orchestrated by different subsets of myeloid cells. Blood; 2011;117(24):6532-6541

Höner zu Siederdissen C, Hofacker IL. Discriminatory power of RNA family models. Bioinformatics; 2010;26(18):i453-9

Iacob R, Rüdrich U, Rothe M, Kirsch S, Maasoumy B, Narain N, Verfaillie CM, Sancho-Bru P, Iken M, Popescu I, Schambach A, Manns MP, Bock M. Induction of a mature hepatocyte phenotype in adult liver derived progenitor cells by ectopic expression of transcription factors. Stem Cell Res; 2011;6(3):251-261

Jaeckel E, Hardtke-Wolenski M, Fischer K. The benefit of animal models for autoimmune hepatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol; 2011;25(6):643-651

Janse M, Lamberts LE, Franke L, Raychaudhuri S, Ellinghaus E, Muri Boberg K, Melum E, Folseraas T, Schrumpf E, Bergquist A, Björnsson E, Fu J, Jan Westra H, Groen HJ, Fehrmann RS, Smolonska J, van den Berg LH, Ophoff RA, Porte RJ, Weismüller TJ, Wedemeyer J, Schramm C, Sterneck M, Günther R, Braun F, Vermeire S, Henckaerts L, Wijmenga C, Ponsioen CY, Schreiber S, Karlsen TH, Franke A, Weersma RK. Three ulcerative colitis susceptibility loci are associated with primary sclerosing cholangitis and indicate a role for IL2, REL, and CARD9. Hepatology; 2011;53(6):1977-1985

Jaroszewicz J, Ho H, Markova A, Deterding K, Wursthorn K, Schulz S, Bock CT, Tillmann HL, Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) decrease and serum interferon-inducible protein-10 levels as predictive markers for HBsAg loss during treatment with nucleoside/nucleotide analogues. Antivir Ther; 2011;16(6):915-924

Joka D, Wahl K, Moeller S, Schlue J, Vaske B, Bahr MJ, Manns MP, Schulze-Osthoff K, Bantel H. Prospective biopsy-controlled evaluation of cell death biomarkers for prediction of liver fibrosis and nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology; 2012;55(2):455-464

Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C, Dumortier J, Cannesson A, Cassuto-Viguier E, Thervet E, Conti F, Lebray P, Dalton HR, Santella R, Kanaan N, Essig M, Mousson C, Radenne S, Roque-Afonso AM, Izopet J, Rostaing L. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. Gastroenterology; 2011;140(5):1481-1489

Kang TW, Yevsa T, Woller N, Hoenicke L, Wuestefeld T, Dauch D, Hohmeyer A, Gereke M, Rudalska R, Potapova A, Iken M, Vucur M, Weiss S, Heikenwalder M, Khan S, Gil J, Bruder D, Manns M, Schirmacher P, Tacke F, Ott M, Luedde T, Longerich T, Kubicka S, Zender L. Senescence surveillance of pre-malignant hepatocytes limits liver cancer development. Nature; 2011;479(7374):547-551

Kielstein JT, Tolk S, Hafer C, Heiden A, Wiesner O, Kuhn C, Hadem J, Hoeper MM, Fischer S. Effect of acute kidney injury requiring extended dialysis on 28 day and 1 year survival of patients undergoing interventional lung assist membrane ventilator treatment. BMC Nephrol; 2011;12:15

Knüppel M, Kubicka S, Vogel A, Malek NP, Schneider M, Papendorf F, Greten T, Wedemeyer J, Schneider A. Combination of conservative and interventional therapy strategies for intra- and extrahepatic cholangiocellular carcinoma: a retrospective survival analysis. Gastroenterol Res Pract; 2012;2012:190708

Koenecke C, Pischke S, Heim A, Raggub L, Bremer B, Raupach R, Buchholz S, Schulz T, Manns MP, Ganser A, Wedemeyer H. Chronic hepatitis E in hematopoietic stem cell transplant patients in a low-endemic country? Transpl Infect Dis; 2012;14(1):103-106

Lankisch TO, Metzger J, Negm AA, Vosskuhl K, Schiffer E, Siwy J, Weismüller TJ, Schneider AS, Thedieck K, Baumeister R, Zürbig P, Weissinger EM, Manns MP, Mischak H, Wedemeyer J. Bile proteomic profiles differentiate cholangiocarcinoma from primary sclerosing cholangitis and choledocholithiasis. Hepatology; 2011;53(3):875-884

Lechner SG, Markworth S, Poole K, Smith ES, Lapatsina L, Frahm S, May M, Pischke S, Suzuki M, Ibanez-Tallon I, Luft FC, Jordan J, Lewin GR. The molecular and cellular identity of peripheral osmoreceptors. Neuron; 2011;69(2):332-344

Leitolf H, Dixit KC, Higham CE, Brabant G. Licorice - or more? Exp Clin Endocrinol Diabetes; 2010;118(4):250-253

Li Y, Mederacke I, Scheumann GF, Baraki H, Wedemeyer H, Kutschka I. Simultaneous Mitral Valve Replacement and Liver Transplantation. Thorac Cardiovasc Surg; 2011;59(8):506-508

Manns M, Zeuzem S, Sood A, Lurie Y, Cornberg M, Klinker H, Buggisch P, Rossle M, Hinrichsen H, Merican I, Ilan Y, Mauss S, Abu-Mouch S, Horban A, Muller TH, Welsch C, Chen R, Faruqi R, Pedicone LD, Wedemeyer H. Reduced dose and duration of peginterferon alfa-2b and weight-based ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C. J Hepatol; 2011;55(3):554-563

Martin MD, Wirth TC, Lauer P, Harty JT, Badovinac VP. The Impact of Pre-Existing Memory on Differentiation of Newly Recruited Naive CD8 T Cells. J Immunol; 2011;187(6):2923-2931

May M, Gueler F, Barg-Hock H, Heiringhoff KH, Engeli S, Heusser K, Diedrich A, Brandt A, Strassburg CP, Tank J, Sweep FC, Jordan J. Liver afferents contribute to water drinking-induced sympathetic activation in human subjects: a clinical trial. PLoS One; 2011;6(10):e25898

Mederacke I, Filmann N, Yurdaydin C, Bremer B, Puls F, Zacher BJ, Heidrich B, Tillmann HL, Rosenau J, Bock CT, Savas B, Helfritz F, Lehner F, Strassburg CP, Klempnauer J, Wursthorn K, Lehmann U, Manns MP, Herrmann E, Wedemeyer H. Rapid early HDV RNA decline in the peripheral blood but prolonged intrahepatic hepatitis delta antigen persistence after liver transplantation. J Hepatol; 2012;56(1):115-122

Mederacke I, Meier M, Luth JB, Schmidt-Gurtler H, Raupach R, Horn-Wichmann R, Wursthorn K, Potthoff A, Colucci G, Manns MP, Wedemeyer H, Tillmann HL. Different kinetics of HBV and HCV during haemodialysis and absence of seronegative viral hepatitis in patients with end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant; 2011;26(8):2648-2656

Mederacke I, Potthoff A, Meyer-Olson D, Meier M, Raupach R, Manns MP, Wedemeyer H, Tillmann HL. HCV core antigen testing in HIV- and HBV-coinfected patients, and in HCV-infected patients on hemodialysis. J Clin Virol; 2012;53(2):110-115

Murtazina R, Kovbasnjuk O, Chen TE, Zachos NC, Chen Y, Kocinsky HS, Hogema BM, Seidler U, de Jonge HR, Donowitz M. NHERF2 is necessary for basal activity, second messenger inhibition, and LPA stimulation of NHE3 in mouse distal ileum. Am J Physiol Cell Physiol; 2011;301(1):C126-36

Nattermann J, Timm J, Nischalke HD, Olbrich A, Michalk M, Tilmann HL, Berg T, Wedemeyer H, Tenckhoff H, Wiese M, Kullig U, Gobel U, Capka E, Schiefke I, Guthoff W, Grungreiff K, Konig I, Roggendorf M, Sauerbruch T, Spengler U, for the East German HCV study group. The predictive value of IL28B gene polymorphism for spontaneous clearance in a single source outbreak cohort is limited in patients carrying the CCR5Delta32 mutation. J Hepatol; 2011;55(6):1201-1206

Petersen J, Ratziu V, Buti M, Janssen HL, Brown A, Lampertico P, Schollmeyer J, Zoulim F, Wedemeyer H, Sterneck M, Berg T, Sarrazin C, Lutgehetmann M, Buggisch P. Entecavir plus tenofovir combination as rescue therapy in pre-treated chronic hepatitis B patients: An international multicenter cohort study. J Hepatol; 2012;56(3):520-526

Pilat N, Klaus C, Gattringer M, Jaeckel E, Wrba F, Golshayan D, Baranyi U, Wekerle T. Therapeutic efficacy of polyclonal tregs does not require rapamycin in a low-dose irradiation bone marrow transplantation model. Transplantation; 2011;92(3):280-288

Pischke S, Heim A, Bremer B, Raupach R, Horn-Wichmann R, Ganzenmueller T, Klose B, Goudeva L, Wagner F, Oehme A, Manns MP, Wedemeyer H. Hepatitis E: An Emerging Infectious Disease in Germany? Z Gastroenterol; 2011;49(9):1255-1257

Pischke S, Wursthorn K, Hadem J, Schmidt S, Heiringhoff Heinz K, Helfritz F, Strassburg CP, Lobers J, Zender L, Tutarel O, Wedemeyer J, Manns MP, Wedemeyer H, Rifai K, Gebel M. Liver transplantation: A new risk factor for intestinal intussusceptions. Ann Hepatol; 2011;10(1):38-42

Puklowski A, Homsi Y, Keller D, May M, Chauhan S, Kossatz U, Grünwald V, Kubicka S, Pich A, Manns MP, Hoffmann I, Gönczy P, Malek NP. The SCF-Fbxw5 E3-ubiquitin ligase is regulated by Plk4 and targets HsSAS-6 to control centrosome duplication. Nat Cell Biol; 2011;13(8):1004-1009

Puls F, Agne C, Klein F, Koch M, Rifai K, Manns MP, Borlak J, Kreipe HH. Pathology of flupirtine-induced liver injury: a histological and clinical study of six cases. Virchows Arch; 2011;458(6):709-716

Qiao N, Li M, Schlindwein W, Malek N, Davies A, Trappitt G. Pharmaceutical cocrystals: An overview. Int J Pharm; 2011;419(1-2):1-11

Rifai K, Cornberg J, Bahr M, Mederacke I, Potthoff A, Wedemeyer H, Manns M, Gebel M. ARFI Elastography of the Spleen is Inferior to Liver Elastography for the Detection of Portal Hypertension. Ultraschall Med; 2011;32(S 02):E24-E30

Rifai K, Cornberg J, Mederacke I, Bahr MJ, Wedemeyer H, Malinski P, Bantel H, Boozari B, Potthoff A, Manns MP, Gebel M. Clinical feasibility of liver elastography by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI). Dig Liver Dis; 2011;43(6):491-497

Rothe M, Rittelmeyer I, Iken M, Rüdrich U, Schambach A, Glage S, Manns MP, Baum C, Bock M, Ott M, Modlich U. Epidermal growth factor improves lentivirus vector gene transfer into primary mouse hepatocytes. Gene Ther; 2011;DOI: 10.1038/gt.2011.117.

Sancho-Bru P, Roelandt P, Narain N, Pauwelyn K, Notelaers T, Shimizu T, Ott M, Verfaillie C. Directed differentiation of murine-induced pluripotent stem cells to functional hepatocyte-like cells. J Hepatol; 2011;54(1):98-107

Schlaphoff V, Lunemann S, Suneetha PV, Jaroszewicz J, Grabowski J, Dietz J, Helfritz F, Bektas H, Sarrazin C, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H. Dual Function of the NK Cell Receptor 2B4 (CD244) in the Regulation of HCV-Specific CD8+ T Cells. PLoS Pathog; 2011;7(5):e1002045

Schlitt HJ, Loss M, Scherer MN, Becker T, Jauch KW, Nashan B, Schmidt H, Settmacher U, Rogiers X, Neuhaus P, Strassburg C. Aktuelle Entwicklungen der Lebertransplantation in Deutschland: MELD-basierte Organallokation und „incentives" für Transplantationszentren. Z Gastroenterol; 2011;49(1):30-38

Schmidt S, Follmann M, Malek N, Manns MP, Greten TF. Critical Appraisal of Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. J Gastroenterol Hepatol; 2011;26(12):1779-1786

Schneider A, Markowski A, Momma M, Seipt C, Luettig B, Hadem J, Wilhelmi M, Manns MP, Wedemeyer J. Tolerability and efficacy of a low-volume enteral supplement containing key nutrients in the critically ill. Clin Nutr; 2011;30(5):599-603

Schrem H, Reichert M, Reichert B, Becker T, Lehner F, Kleine M, Bektas H, Johanning K, Strassburg CP, Klempnauer J. Value of the SOFA score as a predictive model for short-term survival in high-risk liver transplant recipients with a pre-transplant labMELD score >/=30. Langenbecks Arch Surg; 2011;DOI: 10.1007/s00423-011-0881-9

Sharma AD, Narain N, Händel EM, Iken M, Singhal N, Cathomen T, Manns MP, Schöler HR, Ott M, Cantz T. MicroRNA-221 regulates FAS-induced fulminant liver failure. Hepatology; 2011;53(5):1651-1661

Si-Ahmed SN, Pradat P, Zoutendijk R, Buti M, Mallet V, Cruiziat C, Deterding K, Dumortier J, Bailly F, Esteban R, Wedemeyer H, Janssen HL, Zoulim F. Efficacy and tolerance of a combination of tenofovir disoproxil fumarate plus emtricitabine in patients with chronic hepatitis B: a European multicenter study. Antiviral Res; 2011;92(1):90-95

Song P, Groos S, Riederer B, Feng Z, Krabbenhoft A, Manns MP, Smolka A, Hagen SJ, Neusch C, Seidler U. Kir4.1 channel expression is essential for parietal cell control of acid secretion. J Biol Chem; 2011;286(16):14120-14128

Sonnenschein K, Horvath T, Mueller M, Markowski A, Siegmund T, Jacob C, Drexler H, Landmesser U. Exercise training improves in vivo endothelial repair capacity of early endothelial progenitor cells in subjects with metabolic syndrome. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil; 2011;18(3):406-414

Steinmann E, Ciesek S, Friesland M, Erichsen TJ, Pietschmann T. Prolonged survival of hepatitis C virus in the anesthetic propofol. Clin Infect Dis; 2011;53(9):963-964

Straub BK, Rickelt S, Zimbelmann R, Grund C, Kuhn C, Iken M, Ott M, Schirmacher P, Franke WW. E-N-cadherin heterodimers define novel adherens junctions connecting endoderm-derived cells. J Cell Biol; 2011;195(5):873-887

Suneetha PV, Pischke S, Schlaphoff V, Grabowski J, Fytili P, Gronert AA, Bremer B, Markova A, Jaroszewicz J, Bara C, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H. HEV-specific T-cell responses are associated with control of HEV infection. Hepatology; 2012;55(3):695-708

Tavassol F, Kokemüller H, Müller-Tavassol C, Schramm A, Rücker M, Gellrich NC. A Quantitative Approach to Orbital Decompression in Graves' Disease Using Computer-Assisted Surgery: A Compilation of Different Techniques and Introduction of the „Temporal Cage". J Oral Maxillofac Surg; 2011;DOI: 10.1016/j.joms.2011.02.127

Tavassol F, Starke OF, Kokemüller H, Wegener G, Müller-Tavassol CC, Gellrich NC, Eckardt A. Prognostic significance of heat shock protein 70 (HSP70) in patients with oral cancer. Head Neck Oncol; 2011;3:10

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

Trepo E, Pradat P, Potthoff A, Momozawa Y, Quertinmont E, Gustot T, Lemmers A, Berthillon P, Amininejad L, Chevallier M, Schlue J, Kreipe H, Deviere J, Manns M, Trepo C, Sninsky J, Wedemeyer H, Franchimont D, Moreno C. Impact of patatin-like phospholipase-3 (rs738409 C>G) polymorphism on fibrosis progression and steatosis in chronic hepatitis C. Hepatology; 2011;54(1):60-69

Veltkamp C, Anstaett M, Wahl K, Möller S, Gangl S, Bachmann O, Hardtke-Wolenski M, Länger F, Stremmel W, Manns MP, Schulze-Osthoff K, Bantel H. Apoptosis of regulatory T lymphocytes is increased in chronic inflammatory bowel disease and reversed by anti-TNFalpha treatment. Gut; 2011;60(10):1345-1353

von Hahn T, Ciesek S, Wegener G, Plentz RR, Weismuller TJ, Wedemeyer H, Manns MP, Greten TF, Malek NP. Epidemiological trends in incidence and mortality of hepatobiliary cancers in Germany. Scand J Gastroenterol; 2011;46(9):1092-1098

von Hahn T, Schulze A, Chicano Wust I, Heidrich B, Becker T, Steinmann E, Helfritz FA, Rohrmann K, Urban S, Manns MP, Pietschmann T, Ciesek S. The novel immunosuppressive protein kinase C inhibitor sotrastaurin has no pro-viral effects on the replication cycle of hepatitis B or C virus. PLoS One; 2011;6(9):e24142

Vosskuhl K, Negm AA, Framke T, Weismüller T, Manns MP, Wedemeyer H, Plentz RR, Wedemeyer J, Lankisch TO. Measurement of IgG4 in bile: a new approach for the diagnosis of IgG4-associated cholangiopathy. Endoscopy; 2012;44(1):48-52

Waggoner SN, Cornberg M, Selin LK, Welsh RM. Natural killer cells act as rheostats modulating antiviral T cells. Nature; 2011;481(7381):394-398

Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Cakaloglu Y, Degertekin H, Gurel S, Zeuzem S, Zachou K, Bozkaya H, Koch A, Bock T, Dienes HP, Manns MP, HIDIT Study Group. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. N Engl J Med; 2011;364(4):322-331

Weismüller TJ, Kirchner GI, Scherer MN, Negm AA, Schnitzbauer AA, Lehner F, Klempnauer J, Schlitt HJ, Manns MP, Strassburg CP. Serum ferritin concentration and transferrin saturation before liver transplantation predict decreased long-term recipient survival. Hepatology; 2011;54(6):2114-2124

Wirth TC, Martin MD, Starbeck-Miller G, Harty JT, Badovinac VP. Secondary CD8(+) T-cell responses are controlled by systemic inflammation. Eur J Immunol; 2011;41(5):1321-1333

Woller N, Knocke S, Mundt B, Gürlevik E, Strüver N, Kloos A, Boozari B, Schache P, Manns MP, Malek NP, Sparwasser T, Zender L, Wirth TC, Kubicka S, Kühnel F. Virus-induced tumor inflammation facilitates effective DC cancer immunotherapy in a Treg-dependent manner in mice. J Clin Invest; 2011;121(7):2570-2582

Wu G, Liu N, Rittelmeyer I, Sharma AD, Sgodda M, Zaehres H, Bleidissel M, Greber B, Gentile L, Han DW, Rudolph C, Steinemann D, Schambach A, Ott M, Scholer HR, Cantz T. Generation of Healthy Mice from Gene-Corrected Disease-Specific Induced Pluripotent Stem Cells. PLoS Biol; 2011;9(7):e1001099

Wursthorn K, Jaroszewicz J, Zacher BJ, Darnedde M, Raupach R, Mederacke I, Cornberg M, Manns MP, Wedemeyer H. Correlation between the Elecsys HBsAg II assay and the Architect assay for the quantification of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in the serum. J Clin Virol; 2011;50(4):292-296

Xiao F, Juric M, Li J, Riederer B, Yeruva S, Kumar Singh A, Zheng L, Glage S, Kollias G, Dudeja P, Tian DA, Xu G, Zhu J, Bachmann O, Seidler U. Loss of downregulated in adenoma (DRA) impairs mucosal HCO(3) (-) secretion in murine ileocolonic inflammation. Inflamm Bowel Dis; 2012;18(1):101-111

Xu MZ, Chan SW, Liu AM, Wong KF, Fan ST, Chen J, Poon RT, Zender L, Lowe SW, Hong W, Luk JM. AXL receptor kinase is a mediator of YAP-dependent oncogenic functions in hepatocellular carcinoma. Oncogene; 2011;30(10):1229-1240

Zacher BJ, Moriconi F, Bowden S, Hammond R, Louisirirotchanakul S, Phisalprapa P, Tanwandee T, Wursthorn K, Brunetto MR, Wedemeyer H, Bonino F. Multicenter evaluation of the elecsys hepatitis B surface antigen quantitative assay. Clin Vaccine Immunol; 2011;18(11):1943-1950

Zender L, Villanueva A, Tovar V, Sia D, Chiang DY, Llovet JM. Cancer gene discovery in hepatocellular carcinoma. J Hepatol; 2010;52(6):921-929

Zoutendijk R, Reijnders JG, Brown A, Zoulim F, Mutimer D, Deterding K, Petersen J, Hofmann WP, Buti M, Santantonio T, van Bommel F, Pradat P, Oo Y, Luetgehetmann M, Berg T, Hansen BE, Wedemeyer H, Janssen HL, for the VIRGIL Surveillance Study Group. Entecavir treatment for chronic hepatitis B: Adaptation is not

needed for the majority of naive patients with a partial virological response. Hepatology; 2011;54(2):443-451

Übersichtsarbeiten

Bachmann O, Seidler U. News from the end of the gut-how the highly segmental pattern of colonic HCO transport relates to absorptive function and mucosal integrity. Biol Pharm Bull; 2011;34(6):794-802

Canbay A, Tacke F, Hadem J, Trautwein C, Gerken G, Manns MP. Akutes Leberversagen: Ein lebensbedrohliches Krankheitsbild. Dtsch Arztebl Int; 2011;108(42):714-720

Ciesek S, Manns MP. Hepatitis in 2010: the dawn of a new era in HCV therapy. Nat Rev Gastroenterol Hepatol; 2011;8(2):69-71

Ciesek S, von Hahn T, Manns MP. Second-wave protease inhibitors: choosing an heir. Clin Liver Dis; 2011;15(3):597-609

Ciesek S, Wedemeyer H. Immunosuppression, liver injury and post-transplant HCV recurrence. J Viral Hepat; 2012;19(1):1-8

Cornberg M, Manns MP. Leitliniengerechte Therapie der Hepatitis B. Korrekte Indikationsstellung ist die Voraussetzung. Pharm Unserer Zeit; 2011;40(1):45-51

Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, Bernasconi E, Buti M, Cooper C, Dalgard O, Dillion JF, Flisiak R, Forns X, Frankova S, Goldis A, Goulis I, Halota W, Hunyady B, Lagging M, Largen A, Makara M, Manolakopoulos S, Marcellin P, Marinho RT, Pol S, Poynard T, Puoti M, Sagalova O, Sibbel S, Simon K, Wallace C, Young K, Yurdaydin C, Zuckerman E, Negro F, Zeuzem S. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. Liver Int; 2011;31 Suppl 2:30-60

Hadem J, Schneider AS, Manns MP. Akutes Leberversagen. Wie viel Diagnostik und Therapie braucht mein Patient? Internist (Berl); 2011;52(7):804, 806-8, 810-4

Hatzakis A, Wait S, Bruix J, Buti M, Carballo M, Cavaleri M, Colombo M, Delarocque-Astagneau E, Dusheiko G, Esmat G, Esteban R, Goldberg D, Gore C, Lok AS, Manns M, Marcellin P, Papatheodoridis G, Peterle A, Prati D, Piorkowsky N, Rizzetto M, Roudot-Thoraval F, Soriano V, Thomas HC, Thursz M, Valla D, van Damme P, Veldhuijzen IK, Wedemeyer H, Wiessing L, Zanetti AR, Janssen HL. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference*. J Viral Hepat; 2011;18 Suppl 1:1-16

Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. Lancet; 2011;378(9785):73-85

Manns MP, Markova AA, Serrano BC, Cornberg M. Phase III results of Boceprevir in treatment naive patients with chronic hepatitis C genotype 1. Liver Int; 2012;32 Suppl 1:27-31

Manns MP, Strassburg CP. Therapeutic strategies for autoimmune hepatitis. Dig Dis; 2011;29(4):411-415

Mederacke I, Von Hahn T. Survival of the fittest: selection of hepatitis C virus variants during liver graft reinfection. Hepatology; 2011;53(2):705-708

Puppi J, Strom SC, Hughes RD, Bansal S, Castell JV, Dagher I, Ellis EC, Nowak G, Ericzon BG, Fox IJ, Gomez-Lechon MJ, Guha C, Gupta S, Mitry RR, Ohashi K, Ott M, Reid LM, Roy-Chowdhury J, Sokal E, Weber A, Dhawan A. Improving the Techniques for Human Hepatocyte Transplantation: Report from a Consensus Meeting in London. Cell Transplant; 2011;DOI: 10.3727/096368911X566208

Rifai K. Fractionated plasma separation and adsorption: current practice and future options. Liver Int; 2011;31 Suppl 3:13-15

Strassburg CP. Aktuelle Empfehlungen zu Diagnostik,Therapie und Impfung: Das Hausarzt-ABC der Hepatitis. MMW Fortschr Med; 2011;153(3):36-40; quiz 41

Strassburg CP, Manns MP. Therapie der autoimmunen Lebererkrankungen: autoimmune Hepatitis, primar sklerosierende Cholangitis. Internist (Berl); 2011;52(12):1394-1346

Strassburg CP, Manns MP. Therapy of autoimmune hepatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol; 2011;25(6):673-687

Torresi J, Johnson D, Wedemeyer H. Progress in the development of preventive and therapeutic vaccines for hepatitis C virus. J Hepatol; 2011;54(6):1273-1285

von Hahn T, Ciesek S, Manns MP. Arrest all accessories-inhibition of hepatitis C virus by compounds that target host factors. Discov Med; 2011;12(64):237-244

Weismüller TJ, Lankisch TO. Gallenwegserkrankungen - neue Erkenntnisse und Entwicklungen. Dtsch Med Wochenschr; 2011;136(14):713-716

Weismüller TJ, Lankisch TO. Medical and endoscopic therapy of primary sclerosing cholangitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol; 2011;25(6):741-752

Wursthorn K, Wedemeyer H, Manns MP. Republished paper: Managing HBV in patients with impaired immunity. Postgrad Med J; 2011;87(1025):223-238

Buchbeiträge, Monografien

Bahr MJ, Wedemeyer H. Diagnostik bei spezifischen Lebererkrankungen. In: Bahr MJ[Hrsg.]: Nichtinvasive Diagnostik bei Lebererkrankungen. Bremen: Unimed, 2011. S. 72-92

Potthoff A, Wedemeyer H, Hadem J, Manns MP. Hepatitiden. In: Wehling Martin, Diener Hans-Christoph, Manns Michael P, Hadem Johannes, Potthoff Andrej, Wedemeyer Heiner, Wedemeyer Jochen[Hrsg.]: Klinische Pharmakologie: 256 Tabellen. 2., überarb. Aufl.Stuttgart u.a.: Thieme, 2011. S. 234-255

Wedemeyer H. Antivirals in Acute Hepatitis C. In: McCaughan GW, McHutchinson J, Pawlotsky JM[Hrsg.]: Advanced Therapy for Hepatitis C. New York, NY: Wiley, 2011. S. 127-131

Wedemeyer H, Cornberg M. Hepatitis C. In: Messmann Helmut, Andus Tilo[Hrsg.]: Klinische Gastroenterologie: das Buch für Fort- und Weiterbildung; plus DVD mit über 1400 Befunden; 312 Tabellen. Stuttgart u.a.: Thieme, 2012. S. 515-527

Wedemeyer H, Pawlotsky JM. Acute Viral Hepatitis. In: Goldman Lee, Cecil Russell La Fayette[Hrsg.]: Goldman's Cecil Medicine. 24. Ed.Philadelphia, Pa.: Saunders, 2011. S. 966-972

Abstracts

2011 wurden 192 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Cornberg, Markus (PD Dr. med.): Relevanz der Heterologen Immunität für den Ausgang und Verlauf von Virusinfektionen: Bedeutung für die Impfstoffentwicklung am Beispiel der Hepatitis-C-Virusinfektion.

Kühnel, Florian (PD Dr. rer. nat.): Untersuchungen zur adenoviralen Gen- und Virotherapie solider Tumore.

Lankisch, Tim Oliver (PD Dr. med.): Der Einfluss von Polymorphismen am UGT1A-Genlocus auf Nebenwirkungen von Pharmaka.

Promotionen

Bakshi, Rakesh (PhD M.Sc. Biotechnology): Investigation of the hepatitis C virus (HCV) specific CD8+ T cell receptor (TCR) repertoire: relevance for HCV vaccine development.

Belahmer, Hanane (Dr. rer. nat.): APC/CCdh1 modulates the ER stress response via Gadd34.

Brandt-Göbel, Doreen (Dr. med.): Cytokeratin 18 als ein neuer prädiktiver Biomarker zur Beurteilung der Chemotherapie-Effizienz bei gastrointestinalen Karzinomen.

Brölsch, Günther Felix (Dr. med.): Role of the CD26-ADA-adenosine system in viral and autoimmune chronic liver disease.

Goldstein, Julia (Dr. med.): Molekulare Pathophysiologie der Diarrhoe: Expression des Natriumresorptionsproteins NHE3 und seiner PDZ-Domänen-Regulatorproteine aus der NHERF-Familie im Transferkolitis-Mausmodell.

Heidelberger, Sarah Katharina (Dr. med.): Sozioepidemiologische und ökonomische Aspekte der Hepatitis B Virusinfektion in Deutschland.

Jeffe, Florian (Dr. med.): Effekte von Adenosin und Interferon-[alpha] auf humane periphere mononukleäre Blutzellen.

Knüppel, Martin (Dr. med.): Kombination von konservativen und interventionellen Therapiestrategien beim intra- und extrahepatischen cholangiozellulären Karzinom: eine retrospektive Überlebensanalyse.

Langkopf, Britta (Dr. med.): Analyse von Telomerlänge, DNA-Schädigung und Seneszenzmarkern im Hippocampus gealterter Telomerase-Knockout-Mäuse und Wildtyp-Mäuse.

Maasoumy, Benjamin (Dr. med.): Der Einfluss von Hnf4[alpha] auf die Zellproliferation und die hepatozelluläre Reifung.

Nellessen, Friederike (Dr. med.): Analyse der altersabhängigen Telomerverkürzung in verschiedenen Organen von Telomerase-knock-out und Wildtyp-Mäusen.

Rittelmeyer, Ina (Dr. rer. nat.): Lentiviral vector induced insertional mutagenesis in gene therapy of hereditary liver diseases.

Rothe, Michael (Dr. rer. nat.): Lentiviral vector induced insertional mutagenesis in gene therapy of hereditary liver diseases.

Rottstedt, Anja (Dr. med.): Bedeutung der mikrobiobiologischen Analyse von Gallensaft während Cholangiographien.

Suneetha, Pothakamuri Venkata (Dr. rer. biol. hum.): CD8+ T cell effector functions in viral infections.

Wüllner, Katja (Dr. rer. nat.): Interaktion von Mastzellen und natürlichen Killerzellen.

Xiao, Fang (Dr. med.): Segmental impairment of HCO 3-secretion in murine colitis and murine cystic fibrosis intestine: differential involvement of apical HCO 3-transporters CFTR, Slc26a3 (DRA) and Slc26a6 (PAT-1).

Stipendien

Quinggong, Juan (Dr. med): Hochschulinterne Leistungsförderung: Effect of membrane type matrix metalloproteinase 1 (MT-1-MMP, MMP14) over-expression on invasiveness and engraftment of transplanted hepatocytes and hepatic precursor cells in a recipient liver.

Wissenschaftspreise

Anurag, Kumar Singh, (PhD): 1. Posterpreis at "Epithelia and membrane transport themed meeting" meeting, Royal Free Hospital, London, UK; Best poster prize at "RVC YPS 2011 „Epithelial Physiology across Species" meeting, Royal Veterinary College; Poster prize at "Deutsche Physiologische Gesellschaft" 90th annual meeting, Regensburg.

Ayesha, Sultan, (M.Sc., HBRS graduate student): Best oral presentation, "Epithelia and membrane transport themed meeting" meeting, Royal Free Hospital, London.

Ciesek, Sandra (PD Dr.): Präventionspreis der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin.

Lankisch, Tim (PD Dr.): Förderpreis der Walter-Schulz-Stiftung; GASL - Vortragspreis; Poster Preis -GI Bridging Meeting.

Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.): Innovationspreis der Deutschen Hochschulmedizin; Rudolph-Schoen Preis der Freunde der Medizinischen Hochschule Hannover.

Wursthorn, Karsten (Dr.): Posterpreis CHEP.

Zender, Lars (Prof. Dr.): Johann-Georg-Zimmermann Forschungspreis.

Auszeichnungen

Gebel, Michael (Prof. Dr.): Ernennung zum Ehrenmitglied der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) anläßlich der 35. Jahrestagung der DEGUM in Wien.

Manns, Michael (Prof. Dr.): Ulrika Broome Memorial Lecture, Swedish Society of Gastroenterology, Umea, Schweden; Sherbaniuk-Wensel Lectureship, University of Alberta, Edmonton, Canada.

Seidler, Ursula (Prof. Dr.): Guest Professor der Tongji Medical School, Wuhan, China; Visiting Professor der Tokio University, Tokio, Japan; Honary Member der Hungarian Society of Gastroenterology.

Strassburg, Christian (Prof. Dr.): Ruf auf die W3-Professur für Innere Medizin I der Universität Bonn; Secundo loco W3 Professur für Innere Medizin Universität Regensburg.

Zender, Lars (Prof. Dr.): Appointment for full professorship (W3/chair) at Ulm University, Germany (not accepted); Appointment for full professorship (W3/chair) for Toxicology at Würzburg University (not accepted).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bachmann, Oliver (PD Dr.): Arbeitsgruppenleiter „Exit-Therapiestrategien" innerhalb der GISG (German IBD Study Group) Review Editor bei „Frontiers in Gastrointestinal Sciences" Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Scan J Gastroenterol, Scan J Physiol, Neurogastroenterol Motil, Z Gastroenterol, Eur J Physiol, Acta Physiol.

Bantel, Heike (Prof. Dr.): Organisation des jährlichen internationalen workshops "cell death and diseases", Deutsch-Italienisches Zentrum für Exzellenz, Menaggio Gutachtertätigkeit für die DFG und die Deutsche Krebshilfe Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Hepatology, GUT, Journal of Hepatology, Gastroenterology, Oncogene, Blood, Cell Death Differ., Liver Int., Liver Transplant. Gutachter für Abstracts für „The International Liver Congress" (EASL).

Bock, Michael (Dr.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: PLOS One, Stem Cell Research, Cell Transplantation, Cell and Tissue Research.

Ciesek, Sandra (PD Dr.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Journal of Hepatology, Scandinavian Journal of Gastroenterology, Plos One, Journal of Clinical Virology, Archives of Virology.

Cornberg, Markus (PD Dr.): Geschäftsführer des Kompetenznetz Hepatitis Medizinischer Geschäftsführer der Deutschen Leberstiftung Mitglied im Koordinationsgremium der Expertenempfehlung zum Management der Hepatitis C-Virusinfektion Komitee Clinical Practice Guidelines Hepatitis B (EASL) Programmkomitee 8. Hep-Net Symposium Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Hepatology, GUT, Journal of Hepatology, Journal of Immunology, Journal of Infectious Diseases, Antiviral Therapy Gutachter für Abstracts für „The International Liver Congress" (EASL).

Gebel, Michael (Prof. Dr.): Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der wissenschaftlichen Zeitschrift: Ultraschall in der Medizin/European Journal of Ultrasound Delegierter der DEGUM bei der AWMF S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der chronischen Pankreatitis": Mitglied der Arbeitsgruppe Diagnostik der DGVS/AWMF, S3-Leitlinie „Sonographische Untersuchung der Gallenwege": Mitglied der Expertengruppe der DEGUM/AWMF Mitglied der Arbeitsgruppe „Ultraschallanwendungen am Menschen" des Ausschusses „Nichtionisierende Strahlen" der SSK (Strahlen-Schutz-Komission) des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit.

von Hahn, Thomas (Dr.): Gutachter Journal of Hepatology, Future Virology.

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.

Kühnel, Florian (Dr.): wissenschaftlicher Berater der Firma Sirion-Biotech GmbH, München/Martinsried. Gutachter bei folgenden Zeitschriften: GUT, Journal of Hepatology, Human Gene Therapy, Molecular Cancer Therapeutics, Cancer Science, International Journal of Cancer, Journal of Gene Medicine, PlosOne, Microbial Biotechnology. Associated Editor bei ISRN Oncology.

Lankisch, Tim (PD Dr.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Journal of Hepatology, Zeitschrift für Gastroenterologie, Journal of Digestive Diseases Programmorganisation der „Jungen akademischen Endoskopie".

Manns, Michael (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 Vorstandsmitglied, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) 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 Platform des europäischen Kompetenznetzswerks zur Erforschung viraler Resistenzen-VIRGIL; Vorstand Deutsche Leberhilfe e.V.; Vorstandsvorsitzender Deutsche Leberstiftung; wissenschaftlicher Beirat:Deutsche Chron- Colitisvereinigung (DCCV)e.V., Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Norddeutsche Gesellschaft für Gastroenterologie e.V. (NDGG); Kuratorium: GASTRO-LIGA e.V. Mitglied im Auswahlausschuss der Alexander von Humboldt Stiftung, Bonn Mitglied im External Scientific Council des Vall d'Hebron Institute of Research (VHIR), Universitat Autónoma de Barcelona, Spanien.

Ott, Michael (PD Dr.): Management Board IFB-Tx Editorial Board der Zeitschrift „Cell Transplantation" Programmvorsitzender des Internationalen Transplantationskongresses in Berlin (2012) Stellvertretender Sprecher des BMBF-Verbundes START-MSC II Gutachter der AERES (Frankreich) für Medizin und Pharmakologie Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Gastroenterology, Hepatology, Journal of Hepatology, Cell Transplantation, Stem Cells, Cell-and Tissue Research.

Potthoff, Andrej (PD Dr.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Helicobacter, GUT, Clinical Nephrology, BMC Gastroenterology, World J Hepatology, World J Gastroenterology, Z Gastroenterologie, The Cochrane Hepato-Biliary-Group, Clin Transplantation Mitglied im Editorial Board 2010-2015 World J of Hepatology, China.

Rifai, Kinan (PD Dr.): Review Tätigkeit Journal of Hepatology, Transplantation, Transplantation International, Artificial Organs, Expert Review of Gastroenterology and Hepatology, Indian Journal of Medical Research, Frontiers of Medicine, Der Internist, Ultraschall in der Medizin 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 Mitglied des Teams Risikomanagment der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie & Endokrinologie.

Schneider, Andrea (Dr.): Schriftleiter für das Teilgebiet „Adipositas" der Zeitschrift „GastroNews" Mitglied und Mitbegründer der „Sektion Metabolismus" der DIVI.

Seidler, Ursula (Prof. Dr.): Associate Editor von „ACTA PHYSIOLOGICA"; Regelmäßige Gutachtertätigkeit für eine Reihe von Zeitschriften (Gastroenterology, J. Clin. Invest., Gastroenterology, Am. J. Physiol., J. Physiol. (Lond.), Kidney Int., Eur. J. Physiol., Digestion, Nephron, Cell. Biochem. Physiol., Z. Gastroenterol, u.a.).; Gutachtertätigkeit für die DFG, Deutsche Krebshilfe, Österr. Nationalfonds, Hungarian Academy of Sciences, Mukoviszidose e.V., Italienische Mukovsidizosestiftung, Fortüne-Forschungsprogramm Programm der Universität Tübingen; Vertrauensdozent der Studienstiftung des Deutschen Volkes; Programmkommitte der European Cystic Fibrosis Society.

Strassburg, Christian (Prof. Dr.): Vorsitzender der Organkommission Leber der Deutschen Transplantationsgesellschaft (DTG), Mitglied der STÄKO und der 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, Lancet, Pharmacogenetics and Genomics.

Vogel, Arndt (PD Dr.): Gewählter Vertreter für das Auswahlkomitee Gastroenterologische Onkologie der DGVS, 2011 - 2014 Sprecher der AIO Leitgruppe "Hepatobiliäre Tumore, seit 2011 Editorial Board: World Journal of Gastroenterology, seit 2010 World Journal of Hepatology, seit 2010 Journal of Medical Drug Reviews, seit 2011 Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Nature, Journal of Clinical Investigation, Hepatology, Gut, Journal of Hepatology, Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology, American Journal of Physiology, Digestion, Journal of Inherited Metabolic Disease, Liver Transplantation, Liver International, Cell Communication and Signalling, Expert Review of Clinical Immunology, World Journal of Gastroenterology.

Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.): Governing Board der European Association for the study of the Liver (EASL) 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: Journal of Clinical Virology, Annals of Hepatology, Plos One Editorial Board für folgende Fachzeitschriften: Journal of Hepatology, GUT, World Journal of Gastroenterology, Therapeutic Advances in Gastroenterology, 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.): Koordinator der deutschen PSC-Studiengruppe Gutachter für Journal of Hepatology.

Wirth, Thomas (Dr.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften in 2011: Journal of Hepatology.

Wursthorn, Karsten (Dr.): Reviewer Tätigkeit Journal of Clinical Virology, Journal of Medical Virology, Antiviral Therapy, Molecules, Medical Science Monitor, Liver International, Expert Opinion on Pharmacotherapy.

Zender, Lars (Prof. Dr.): Gutachtertätigkeit für wissenschaftliche Journals: Nature, Cell, Nature Medicine, J Exp. Medicine, Genes & Development, Oncogene, Hepatology, Journal of Hepatology.. Gutachtertätigkeit für Stiftungen: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutsche Krebshilfe, Association for International Cancer Research (AICR), Wellcome Trust, Research Foundation Flanders, Dutch Cancer Aid.

Patente

Jaeckel, Elmar (Dr.), Noyan, Fatih, MHH: Identification, purification and expansion of highly pure, human antigen-specific regulatory T cells for therapeutic use in allergy, autoimmunity and transplantation. EPA mit Nummer EP 11190071.8.

Ott, Michael (PD Dr.), Sharma, A.,Narain, N.,Cantz, Tobias (Dr.) (: Medicament for the treatment and prevention of liver failure (US patent 13/088,086); Induction of a mature hepatocyte phenotype in precursor cells: European patent: reference number: TO 15-00147.

Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation

Direktor: Prof. Dr. Arnold Ganser

Tel.: 0511/532-3020 • E-Mail: ganser.arnold@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/250.html

Forschungsprofil

Die Klinik forscht translational und klinisch in den Bereichen der Hämatologie (hier insbesondere Leukämie- und Transplantationsforschung), Hämostaseologie und Onkologie. Frau Prof. M. Scherr (Molekulare Hämatologie) und Prof. Eder befassen sich mit der Regulation der Genexpression durch kleine nicht-kodierende RNAs (RNA-Interferenz, miRNAs) und untersuchen mittels lentiviralem Gentransfer und RNA-Interferenz Differenzierungsvorgänge in normalen und malignen hämatopoetischen Stammzellen (Arbeitsgruppenleiter: Prof. Scherr, Prof. Eder). Zusammen mit der Arbeitsgruppe Prof. Hilfiker-Kleiner der Klinik für Kardiologie und Angiologie der MHH werden von ihnen genregulatorische Vorgänge in der Kardiomyozytenentwicklung analysiert. Mehrere in der Leukämieforschung aktive Arbeitsgruppen befassen sich mit der Bedeutung von verschiedenen Genen (u. a. MN1, WT1, MLL5, DNMT3A, ASXL1, IDH) sowie Mutationen in den Genen des Spliceosoms für Pathogenese und Prognose akuter Leukämien und myelodysplastischer Syndrome (PD 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. PD 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-Weissinger, Prof. Franzke) und klinische Studien zu neuen Konditionierungsverfahren bzw. Risikofaktoren der GvHD (Prof. Mischak-Weissinger, Prof. Ganser, Dr. Buchholz, Prof. Krauter, Prof. Eder, Dr. Dobbelstein). Die prädiktiven Proteomanalysen bei stammzelltransplantierten Patienten (Prof. Mischak-Weissinger) sind international wegweisend. Eine BMBF-geförderte große prospektive Phase III-Studie zur präemptiven GvHD-Therapie anhand des Proteommusters wird multizentrisch durchgeführt und wird von Frau Prof. Mischak-Weissinger geleitet. Ein weiteres Projekt beinhaltet die Impfung von allogen transplantierten Leukämiepatienten mit Minor-Antigenen (Dr. Hambach). Zum Teil innerhalb des IFB-Tx bearbeiten weitere Arbeitsgruppen die Pathophysiologie der GvHD (Dr. Könecke), des Endothels und des Hämostasesystems (Dr. Trummer, Dr. Birschmann) sowie zur zellgestützten antiviralen Therapie (Dr. Borchers). Im Rahmen der Exzellenzinitiative REBIRTH untersucht die Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. Stripecke 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-DC´s 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, Dr. Werwitzke), der Thrombozytenphysiologie/-pathophysiologie mittels Proteomanalytik (Dr. Birschmann) und die klinische Versorgung von Patienten mit seltenen angeborenen und erworbenen Störungen der Blutgerinnung. Die onkologische Forschung konzentriert sich auf 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 befasst sich eine Arbeitsgruppe innerhalb der BMBF-geförderten ELSA-Gruppe mit den medizinischen Problemen der personalisierten Medizin innerhalb eines ethischen, ökonomischen und juristischen Umfeldes (Prof. Ganser, Dr. Port, Dr. Thol).

Forschungsprojekte

Regulatory T cells in hematopoietic stem cell transplantation

Allogeneic stem cell transplantation (SCT) is an effective strategy for the treatment of hematological malignancies. However, graft-versus-host disease (GvHD) following SCT is still one of the most serious complications with a high morbidity and mortality rate. T cell depletion from the graft probably represents the most effective approach to prevent this allogeneic immune response as GvHD is triggered by alloreactive donor T cells but favors graft-rejection and aborts the graft-versus-leukemia effect (1). Interestingly, recent investigations have demonstrated that regulatory T cells (Tregs) suppress allogeneic immune reactions, which are thought to result from defects in central and peripheral tolerance. Several groups have explored the suppressive capability of this CD4+CD25high regulatory T cell population in experimental GvHD models: Removal of Tregs from the donor allograft accelerates GvHD, while the adaptive transfer of Tregs inhibits this allogeneic immune response. Very recently a role for Tregs was also identified in the prevention of graft rejection in the stem cell niche as immune privileged site (2). Even though just accounting for 5% of the total CD4+ T cell population, CD4+ CD25highTregs are critical regulators in the induction and maintenance of peripheral immune tolerance (Figure 1).

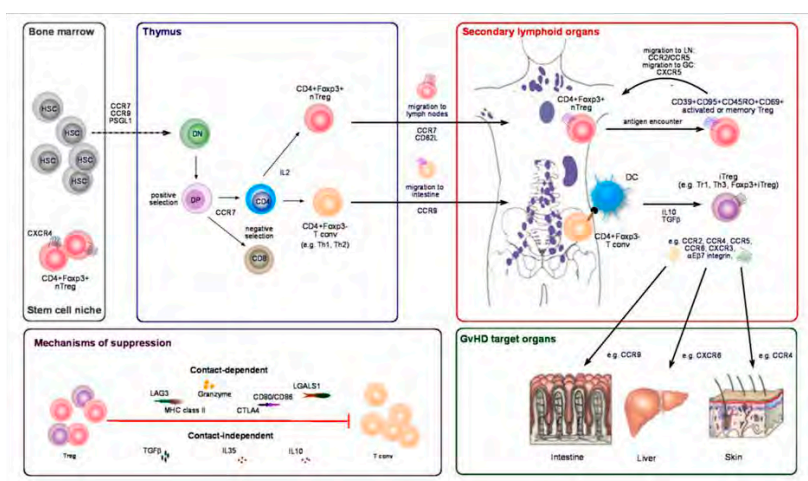


Fig. 1: Differentiation of Tregs, induction of tolerance and mechanisms of suppression. Hematopoietic stem cells (HSC) differentiate into multipotent progenitors that migrate into the thymus via CCR9 and CCR7. Double negative (DN) thymocytes differentiate into double positive (DP) and pass through positive and negative selection. Polyclonal nTregs that are highly reactive to self-peptides arise following intrathymic antigen encounter and emigrate from the thymus (regulated by sphingosine-1-phosphate receptor 1 (S1P1)) to secondary lymphoid organs, where they can be activated and exert suppressive effects on conventional T (Tconv) and B cells. Tconv can obtain regulatory activity (induced Tregs; iTregs) upon extrathymic antigen encounter supported by TGFβ and IL-10. iTregs and nTregs migrate to peripheral organs and sites of inflammation via expression of different combinations of adhesion (e.g. αEβ7 integrin) and chemo-attractant receptors (e.g. CCR5, CXCR3). Suppression of Tconv by Tregs occurs in a contact-dependent manner (interaction with mature/immature DCs or directly Tconv) as well as by soluble factors (e.g. IL10, IL35, TGFβ) in a contact-independent manner. Tregs inhibit the function of antigen-presenting cells or Tconv i.e. by induction of cell cycle arrest or cell cytolysis/apoptosis.

Whereas murine data have clearly shown the beneficial effects of regulatory T cells on the development of GvHD, data from the human system are rare mainly due to low cell numbers of circulating or organ-infiltrating Tregs in lymphopenic patients following allogeneic SCT. We therefore performed a global characterization of human Tregs isolated from 141 patients in the first 6 months following allogeneic SCT representing the most sensitive time window for tolerance induction (SFB 738/ A1). Highly purified CD4+CD25hiCD127lo/- Tregs from immune tolerant patients never developing a GvHD were compared at the molecular and cellular level with Tregs of GvHD patients obviously failing to control alloreactivity in order to identify candidate genes likely responsible for the obvious differences in tolerance induction. We could show that the number of circulating Tregs increased in the first half year following SCT (3) and the Treg transcriptome showed a high degree of stability (4). However, Tregs in GvHD patients were numerically reduced (3) and the comparison of the Treg transcriptomes from patients with and without GvHD uncovered regulated gene transcripts highly relevant for Treg cell function (4). The protein studies confirmed a significantly higher expression of granzyme A, CXCR3 and CCR5 in Tregs of immune tolerant patients. These results point to a reduced suppressive function of Tregs from GvHD patients with diminished migration capacity to the target organs.

Intestinal biopsies confirmed reduced Treg cell infiltrates in the mucosa of patients suffering from GvHD of the gut (4). These novel insights might help to optimize cellular immune intervention strategies for the prophylaxis/ treatment of GvHD and thereby improve the clinical outcome of allogeneic SCT. Whereas the development of genetically modified Tregs with predefined properties can be envisioned for the future, we are currently establishing the clinical application of unmanipulated Tregs supported by the IFB Tx of Hannover Medical School (5).

References

1. Paczessy S., Choi, S.W., Ferrara, J.L. Acute graft-versus-host disease: new treatment strategies. 2009. Curr Opin Hematol 16(6): 427-236.

2. Fujisaki J., Wu J., Carlson A., Silberstein L., Putheti P., Larocc R., Gao W., Saito T., Celso C., Tsuyuzaki H., Sato T., Cote D., Sykes M., Strom T., Scadden D., Lin C. 2011. In vivo imaging of Treg cells providing immune privilege to the haematopoietic stem-cell niche. 2011. Nature 474(7350):216-9.

3. 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. 2011. Ann Hematol 90(2):213-8.

4. Ukena SN., Velaga S., Geffers R., Grosse J., Baron U., Buchholz S., Stadler M., Bruder D., Ganser A., Franzke A. Human regulatory T cells in allogeneic stem cell transplantation. 2011. Blood 118(13):e82-92.

5. Ukena SN., Höpting M., Velaga S., Ivanyi P., Grosse J., Baron U., Ganser A., Franzke A. Isolation strategies of regulatory T cells for clinical trials: phenotype, function, stability, and expansion capacity. 2011. Exp Hematol 39(12):1152-60.

■ Projektleitung: Anke Franzke (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ukena, Sya (Dr.), Velaga, Sarvari (Dr.); Förderung: DFG (SFB 738) and BMBF (IFBTx of MHH)

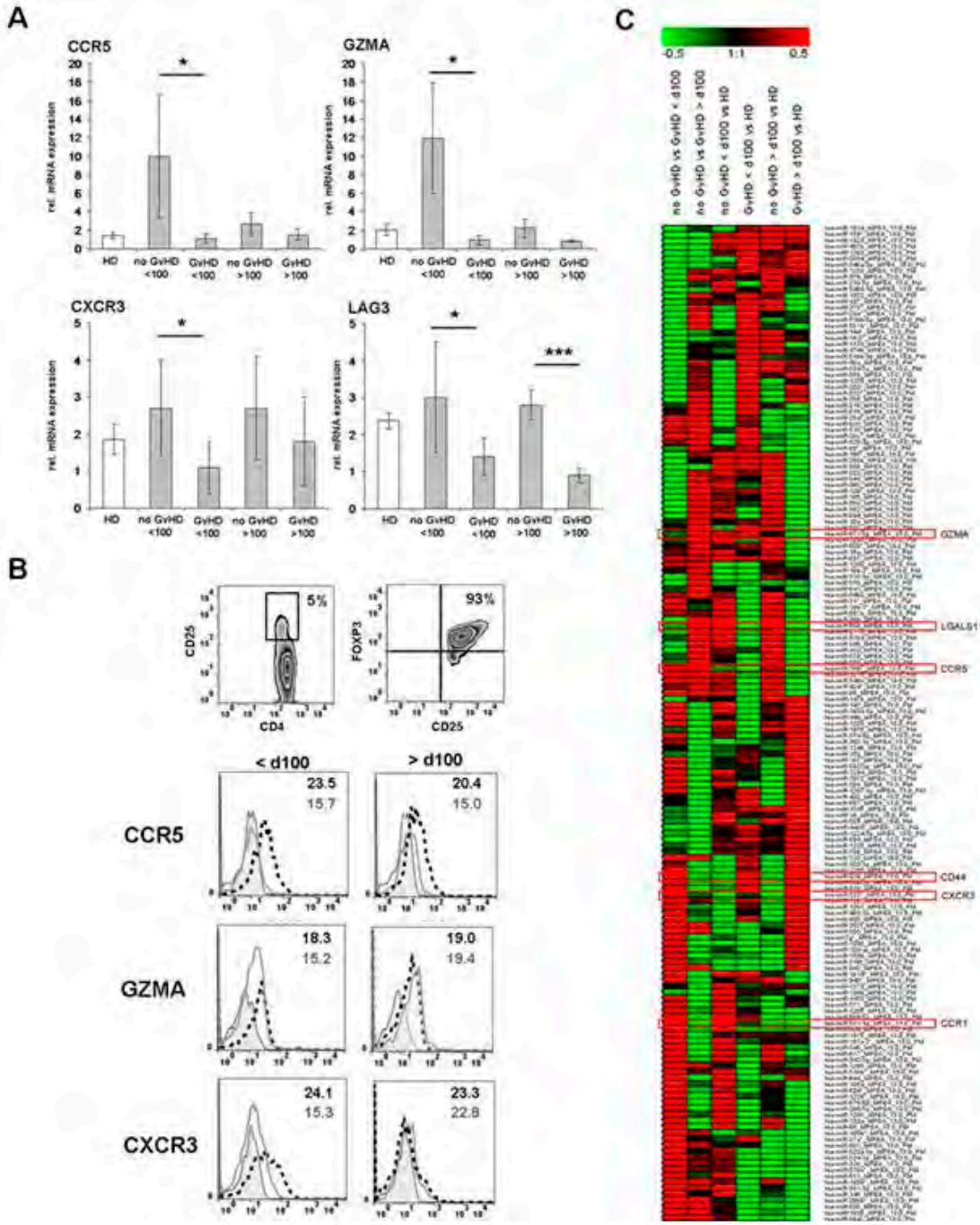


Abb. 2: Figure 2. Human Tregs show reduced expression of migratory and suppressive molecules in GvHD patients. Comparative whole genome expression profiling was performed in FACS-sorted CD4+CD25hiCD127lo/- Tregs from peripheral blood of transplanted patients without GvHD and at selected time points of acute and chronic GvHD manifestation as well as at 3 and 5 months after SCT

(d90 and d150, respectively). A VENN diagram analysis of the Treg transcriptomes resulted in a set of 161 differentially expressed genes that clearly separated Tregs from patients with and without GvHD independent of the time point (not shown). Most strikingly, Tregs isolated from patients with severe aGvHD showed a downregulation of molecules related to migration/ homing of T cells to inflamed tissue and secondary lymphoid organs (i.e., CCR5, CXCR3) and molecules associated with the suppressive function of Tregs (i.e., LAG3 and granzyme A). These differentially expressed candidate genes have been further analyzed in independent patients (shown in A, B, C). (A) Gene expression of identified candidate genes in Tregs of patients with and without GvHD. The results of realtime RT-PCRs are presented as mean values of relative mRNA expression levels to the housekeeping genes RPS9 and GAPDH, respectively. Early after SCT (< d100) Tregs of immune tolerant patients had significantly higher gene expression levels than GvHD patients for CCR5, granzyme A, CXCR3 and LAG3 ($p<0.001$). Results of two-paired student`s t-test < 0.05 were regarded as significant (*) and < 0.001 as highly significant (***). (B) Protein expression of identified candidates in Tregs of patients with and without GvHD. PBMCs were isolated at indicated timepoints early (< d100) and late (> d100) after SCT from patients without GvHD (n=10), with acute/ chronic GvHD (n=17) and healthy donors (n=9). Representative overlays from histogram plots are shown for candidates with significant ($p<0.05$) expression differences. Dashed black lines: without GvHD; solid grey lines: acute/ chronic GvHD. Grey shaded areas: respective isotype controls. Bold black (grey) numbers stand for the mean fluorescence intensities (MFI) of CD4+CD25hiCD127lo/-Foxp3+ Tregs in patients without (with) GvHD showing not only increased mRNA and protein expression of the candidate molecules but also an increased density of surface expression of these molecules. (C) Regulated miRNAs in Tregs of SCT patients. Micro RNA expression was analyzed in CD4+CD25hiCD127lo/- Tregs of independent immune tolerant and GvHD patients early (< d100) and late (> d100) after SCT as well as of age-/ sex-matched healthy controls. Results are presented as heatmap generated by using Genesis software and show 163 significantly regulated miRNAs. Red frames highlight miRNAs predictively targeting the identified candidate genes: miR-671-5p (granzyme A, $p<0.01$), miR-659 (LGALS1, $p<0.01$), miR-18b* (CCR5, $p<0.05$), miR-132* (CXCR3, $p<0.05$), miR-501-3p (CCR1, $p<0.05$) and miR-328 (CD44, $p<0.05$).

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: Abt. Innere Medizin III der Universitätsklinik Ulm; Förderung: BMBF

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

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), 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

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

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, Fredrik (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

Randomized phase III study of ATRA as adjunct to low-dose cytarabine and etoposide in patients ineligible for intensive treatment with AML and NPM1 gene mutation

■ Projektleitung: Krauter, Jürgen (Prof. Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

Prospective randomized multicenter phase II trial of low-dose decitabine (DAC) administered alone or in combination with the histone deacetylase inhibitor valproic acid (VPA) and all-trans retinoic acid (ATRA) in patients > 60 years with acute myeloid leukemia who are ineligible for induction chemotherapy Short Title: DECIDER Trial

■ Projektleitung: Krauter, Jürgen (Prof. Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

Phase I/II study on cytarabine and idarubicine combined with escalating doses of clofarabine as induction therapy in patients with acute myeloid leukemia and high risk for induction failure (CIARA)

■ Projektleitung: Krauter, Jürgen (Prof. Dr.); Förderung: Genzyme

A phase 3, Randomized, Controlled, Double-Blind, Multinational Clinical Study of the Efficacy and Safety of Vosaroxin and Cytarabine Versus Placebo and Cytarabine in Patients with first Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (VALOR)

■ Projektleitung: Krauter, Jürgen (Prof. Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: Sunesis

Bedeutung der Aktivierung multipler Rezeptor-Tyrosinkinasen für die Leukämogenese.

■ Projektleitung: Krauter, Jürgen (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Li, Zhixiong (PD Dr.), Meyer, Johann (Dr.), Experimentelle Hämatologie, MHH; Förderung: DFG

A Phase II Study of Elacytarabine (CP-4055) plus Idarubicin as Second Course Remission-Induction Therapy in Patients with acute Myeloid Leukaemia

■ Projektleitung: Krauter, Jürgen (Prof. Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: Clavis

Transkriptionsfaktoren in der Pathogenese der Leukämien

■ Projektleitung: Wagner, Katharina (Dr.)

Registry study on biological disease profile and clinical outcome in acute myeloid leukemia and related neoplasms, and acute leukemias of ambiguous lineage. The AMLSG Biology and Outcome (BiO)-Project

■ Projektleitung: Krauter, Jürgen (Prof. Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.)

Zytokin-Rezeptoren und Zytokin-abhängige Signalwege als therapeutische Zielstrukturen

■ Projektleitung: Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.), Eder, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: DFG (SFB 566)

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.), Klinik für Kardiologie, MHH; Förderung: DFG (KFO 136)

Exzellenzinitiative REBIRTH an der MHH

■ Projektleitung: Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.), Eder, Matthias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hauser, Hansjörg (Dr.), HZI Braunschweig; Förderung: DFG

Target-Identifizierung und Validierung mit Hilfe von kleinen RNA Molekülen

■ Projektleitung: Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.), Eder, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: H. & W. Hector Stiftung

Lentiviral vector-programmed dendritic cells for enhancement of expansion and engraftment of antigen-reactive T cells

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.), Hämatologie, MHH; 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.), Universität 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.), Dermatologie, MHH; von der Leyen, Heiko (Prof. Dr.), Hannover Clinical Trial Center; Garritsen, Henk (Dr.) Transfusionsmedizin, Klinikum Braunschweig; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Immune regeneration: lympathatic cell therapy

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr.); Förderung: DFG/REBIRTH

Analyses of dendritic cell regeneration in AML patients with the FLT3-ITD mutation.

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr.); Krauter, Jürgen (Prof. Dr.)

Artificial skin printed with genetically programmed dendritic cells

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Reimers, Kerstin (Prof. Dr.), Plastische Chirurgie, MHH; Vogt, Peter (Prof. Dr.), Plastische Chirurgie, MHH

Bio-polimers and genetically programmed dendritic cells for generation of artificial lymph nodes

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Draeger, Gerald (Prof. Dr.) Leibniz Universität

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

Entwicklung neuer Strategien zur Behandlung einer Graft-versus-Host-Erkrankung durch Beeinflussung der Spender T-Zell-Wanderung

■ Projektleitung: Könecke, Christian (Dr.); Förderung: DFG (SFB 738)

Transcriptional control of regulatory T cells in the allogeneic immune response

■ Projektleitung: Franzke, Anke (Prof. Dr.); Förderung: DFG (SFB 738)

Regulatory T-cells: Evaluation of therapeutical potential and clinical risks in allogeneic HSCT

■ Projektleitung: Franzke, Anke (Prof. Dr.); Förderung: BMBF (IFB Tx)

Proteomics applied to the investigation of tolerance and the pathophysiology of graft-versus-host disease post-allo-geneic stem cell transplantation

■ Projektleitung: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: DFG (SFB 738)

Prä-emptive Therapie (plazebo-kontrolliert) der akuten Graft-versus-Host-Erkrankung basierend auf einem Proteinmuster spezifisch für aGvHD nach allogener, hämatopoetischer Stammzelltransplantation (Phase III, multizentrisch)

■ 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)

Evaluation von Biomarkern der chronischen Graft-versus-Host (cGvHD) Erkrankung

■ Projektleitung: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Wolff, Daniel (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Regensburg; Förderung: Deutsche José Carreras-Stiftung

The impact of the regulation (EC) No 1394/2007 on the development of Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs): an academic perspective (project acronym: Academic GMP)

■ Projektleitung: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hildebrandt, Martin (Prof. Dr.), Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München; Förderung: EU (FP7)

Adoptive T cell therapy (ACT) treating infectious diseases

■ Projektleitung: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Busch, Dirk H. (Prof. Dr.), Institute of Med. Microbiology, Immunology and Hygienics, Technische Universität München; Förderung: BMBF Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

Randomized Phase III trial of haploidentical HCT with or without an add back of HSV-Tk donor leucocytes in patients with high risk leukemia (TK008)

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.); Förderung: Molmed TK008

Novel pharmacologic strategies in acute myeloid leukemia

■ Projektleitung: Heuser, Michael (PD Dr.), Morgan, Michael (Dr. rer. nat.); Förderung: H.W. & J. Hector Stiftung

Functional validation and in vivo targeting of a high-risk gene signature in acute myeloid leukemia

■ Projektleitung: Heuser, Michael (PD Dr.); Förderung: Max Eder Nachwuchsgruppenprogramm der Deutschen Krebshilfe

Die Bedeutung von MLL5 für die Regulation leukämischer Stammzellen

■ Projektleitung: Heuser, Michael (PD Dr.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e. V.

Gene expression profiles and their prognostic implications in myelodysplastic syndrome

■ Projektleitung: Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (Dr.); Förderung: Dieter-Schlag-Stiftung

Inhibition of specific Ras signaling pathways to increase bone marrow transplantation efficiency

■ Projektleitung: Morgan, Michael (Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF (IFB Tx)

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)

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

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

Personalisierte Medizin in der Onkologie: ethische, medizinische, gesundheitsökonomische und rechtliche Aspekte

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Thol, Felicitas (Dr.), Port, Matthias (Dr.); Kooperationspartner: Ruhruniversität Bochum, Universität Duisburg-Essen; Förderung: BMBF

Genexpressionsuntersuchungen an Hodentumoren sowie weiteren Tumormodellen

■ Projektleitung: Port, Matthias (Dr.); Kooperationspartner: Meineke, V. (Prof. Dr.), Institut für Radiobiologie München

Genexpressionsuntersuchungen an in vitro bestrahltem peripherem Blut.

■ Projektleitung: Port, Matthias (Dr.); Kooperationspartner: Meineke, V. (Prof. Dr.), Institut für Radiobiologie München

Genetic variants associated with risk of thyroid cancer among U.S. Radiologic Technologists (USRT): an iSelect collaboration for research on rare cancers

■ Projektleitung: Port, Matthias (Dr.); Kooperationspartner: Sigurdson, A. (Dr.), NIH, Bethesda

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

Identifizierung molekularer Prognoseparameter für Krankheitsentstehung und -verlauf von myeloproliferativen Neoplasien

■ Projektleitung: Markus, Birgit (Dr.); Kooperationspartner: Heuser, Michael (PD Dr.)

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: Pfizer Pharma GmbH

Hämophilie im Kindesalter; Prospektive Multicenter-Studie zur Inzidenz der Hemmkörperentwicklung bei primär unbehandelten Patienten (PUP) mit Hämophilie

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr.); Kooperationspartner: Kreuz, Wolfhart (PD Dr.), Universität Frankfurt/Main

HK7-Projekt of the International Greifswald Registry of the Factor VII deficiency

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr.); Kooperationspartner: Herrmann, F.H. (Prof. Dr.), Greifswald

Thromkid-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.), Universität Innsbruck und Knöfler, Ralf (Prof. Dr.), Universität Dresden

Epidemiologische Kohortenstudie zum Einfluss des FVIII-Konzentrattyps auf den Verlauf der Immuntoleranztyp (ITT) (multizentrische Studie)

■ 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". Erfolgeicher Einstieg in das Berufsleben für Jugendliche mit Hämophilie

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr.); Förderung: Novo Nordisk

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

PSGL-1 positive Mikropartikel in der allogenen Stammzelltransplantation

■ Projektleitung: Trummer, 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

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

Prospective Pharmacovigilance using HaemateHS in Von Willebrand Disease Patients or Hemophilia

A Patients

■ Projektleitung: Birschmann, Ingvild (Dr. Dr.); Förderung: CSL Behring

Externe Validierung von INNOVANCE vWF Ac am BCS XP und Sysmex CA-7000

■ Projektleitung: Birschmann, Ingvild (Dr. Dr.)

Hämostasestörungen in der Xenotransplantation

■ Projektleitung: Tiede, Andreas (Dr.), Werwitzke, Sonja (Dr.), Trummer, Arne (Dr.); Kooperationspartner: Winkler, Michael (Prof. Dr.), Viszeralchirurgie, MHH; Johanning, Kai (Dr.), Anästhesiologie, MHH; Förderung: DFG (FOR 535)

Aktivierungsmuter von Thrombozyten unter Scherkrafteinflüssen im Flusskammermodell

■ Projektleitung: Werwitzke, Sonja (Dr.), Tiede, Andreas (Dr.), Trummer, Arne (Dr.)

Erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen während allogener Lebertransplantation

■ Projektleitung: Werwitzke, Sonja (Dr.), Tiede, Andreas (Dr.), Trummer, Arne (Dr.); Kooperationspartner: Johanning, Kai (Dr.), Anästhesiologie, MHH

Fcgamma-Rezeptor IIb und Hemmkörperbildung im Mausmodell Hämophilie A

■ Projektleitung: Werwitzke, Sonja (Dr.), Tiede, Andreas (Dr.); Förderung: Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Hans-Egli-Stipendium, Biotest AG

Fc-Rezeptor Gamma-Chain and Fcgamma-Rezeptor III im Mausmodell Hämophilie A

■ Projektleitung: Werwitzke, Sonja (Dr.), Tiede, Andreas (Dr.); Förderung: Bayer Health Care

Thrombingenerierung bei Antiphospholipid-Antikörpersyndrom

■ Projektleitung: Tiede, Andreas (Dr.)

Rekombinanter glykopegylierter FVIII-BDD mit verlängerter Halbwertszeit: eine Phase 1/3-Studie

■ Projektleitung: Tiede, Andreas (Dr.), Werwitzke, Sonja (Dr.), Trummer, Arne (Dr.); Förderung: Novo Nordisk A/S, Dänemark

Rekombinanter glykopegylierter Faktor IX mit verlängerter Halbwertszeit: 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

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

Positronen-Emissionstomographie-gesteuerte Therapie aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome (PETAL)

■ Projektleitung: Peest, Dietrich (Prof. Dr.), Franzke, Anke (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Dührsen, Ulrich (Prof. Dr.), Universitätsklinik Essen; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Lenalidomid as maintenance therapy for patients with B-CLL following second-line therapy (CONTINUUM)

■ Projektleitung: Peest, Dietrich (Prof. Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Franzke, Anke (Prof. Dr.), Fenner, Martin (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: Peest, Dietrich (Prof. Dr.), 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: Peest, Dietrich (Prof. Dr.), 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: Peest, Dietrich (Prof. Dr.), Franzke, Anke (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Deutsche Studiengruppe hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome / DSHNHL

Multizentrische Therapieoptimierungsstudie für die Therapie der B-ALL und hochmaligner B-Non-Hodgkin-Lymphome bei Erwachsenen (ab 15 Jahre) (GMALL B-NHL 2002)

■ Projektleitung: Peest, Dietrich (Prof. Dr.), Diedrich, Helmut; Kooperationspartner: German multicenter studygroup on acute adult lymphoblastic leukemia/ GMALL

Prospektiv randomisierte multizentrische Studie zur Therapieoptimierung (Primärtherapie) fortgeschrittener follikulärer sowie anderer niedrig maligner und Mantelzell-Lymphome (MAINTAIN)

■ Projektleitung: Peest, Dietrich (Prof. Dr.), 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: Peest, Dietrich (Prof. Dr.), 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: Peest, Dietrich (Prof. Dr.), 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: Peest, Dietrich (Prof. Dr.), Franzke, Anke (Prof. Dr.); Kooperationspartner: German Hodgkin Study

Group/ GHSG

Nicht-interventionelles prospektives Register zu Epidemiologie und Behandlungspraxis bei Marginalzonenlymphom (MzoL Pilot 2010)

■ Projektleitung: Peest, Dietrich (Prof. Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Deutsche Studiengruppe gastrointestinale Lymphome/ DSGL

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, Nicolaus (Prof. Dr.), 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) EBMT

■ Projektleitung: Peest, Dietrich (Prof. Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Garderet, Laurent (Dr.), Department of Haematology, Saint Antoine Hospital, Paris

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.); Kooperationspartner: Einsele, Hermann (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Würzburg; Förderung: Ortho Biotech

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 (CLL2O)

■ Projektleitung: Peest, Dietrich (Prof. Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Deutsche CLL Studiengruppe/ DCLLSG

Nichtinterventionelle, prospektive Registerstudie zur Behandlungspraxis des primären intraokulären Lymphoms in der klinischen Routine (PIOL-R)

■ Projektleitung: Peest, Dietrich (Prof. Dr.), Franzke, Anke (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Jahnke, Klaus (Dr.), Charité Universitätsmedizin Berlin

Behandlung primärer Lymphome des Magens: Therapieoptimierung in den Stadien I und II bei indolenten und aggressiven Lymphomen

■ Projektleitung: Peest, Dietrich (Prof. Dr.), Franzke, Anke (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Deutsche Studiengruppe gastrointestinale Lymphome/ DSGL; Berdel, Wolfgang E. (Prof. Dr.), Uniklinik Münster

A single arm, multicenter phase II trial of RAD001 as monotherapy in the treatment of advanced papillary renal cell cancer (CRAD001LFR08 (RAPTOR))

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Novartis

Open-labeled, randomized multi-center phase II study evaluating the efficacy and safety of paclitaxel/ carboplatin with and without cetuximab as first-line treatment of adeno- and undifferentiated carcinoma of unknown primary (CUP) (PACET-CUP)

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Kooperationspartner: Uni Heidelberg

Multizentrische Phase II-Studie mit Pemetrexed in Kombination mit Paclitaxel bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Schilddrüsenkarzinom (PANTHERA)

■ Projektleitung: Reuter, Christoph (Prof. Dr.), Grünwald, Viktor (PD Dr.); Kooperationspartner: Uni Tübingen, Uniklinik Schleswig-Holstein Kiel

Patients with first-line recurrent and/or metastatic SCCHN (stage III/IV) unsuitable for local therapies are eligible for this induction chemotherapy study (CeFCID)

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Kooperationspartner: Charité Berlin

Phase II Studie zur Evaluation der Krankheitsstabilisierung durch Imatinib, Aggressive Fibromatose (DESMOID: CSTI571BDE70)

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Kooperationspartner: Uni Mannheim

An open-label, randomized, multi-center, Phase III study to compare the safety and efficacy of TKI258 versus sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma after failure of anti-angiogenic (VEGF-targeted and MTOR inhibitor) therapies (CTKI258A2302 GOLD study)

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Novartis

A Phase II, open-label, randomized study of GDC-0980 versus Everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma who have progressed on or following VEGF-targetedt herapy (ROVER, PIM4973g)

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Roche

Phase II study assessing the maintenance treatment with Vinflunine after firstline therapy with gemcitabine and cisplatin in patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract (JASIMA)

■ Projektleitung: Fenner, Martin (Dr.), Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Pierre Fabre

A phase III, multicenter, randomized, double-blind, unbalanced (3:1) active control study to assess the safety and describe the efficacy of netupitant and palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in repeated chemotherapy cycles (NETU-10-29)

■ Projektleitung: Reuter, Christoph (Prof. Dr.), Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Helsinn Healthcare SA

Randomisierte Phase II-Studie von Trofosfamid versus Adriamycin bei älteren Patienten mit unvorbehandeltem metastasiertem Weichteilsarkom

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Kooperationspartner: Uniklinik Schleswig-Holstein Kiel

Randomized Phase II Study of two different protocols of TPF induction chemotherapy regimen followed by radiation therapy plus Cetuximab (TPF-HART-CET) vs. HART plus Cisplatinum (CIS-HART) in patients with locally advanced unresectable squamous cell carcinomas of the head and neck

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Kooperationspartner: Charité Berlin

A single arm, open-label multicenter phase II trial of RAD001 in patients with relapsed/refractory germ cell cancer (RADIT)

■ Projektleitung: Fenner, Martin (Dr.); Förderung: MHH

A randomized, controlled Phase III study investigating IMA901 multipeptide cancer vaccine in patients receiving sunitinib as first-line therapy for advanced/metastatic renal cell carcinoma

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: immatics biotechnologies GmbH

An open label, single arm trial to characterize patients with metastatic renal cell carcinoma treated

with everolimus after failure of the first VEGF-targeted therapy
- Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: iOMEDICO

Phase III zur adjuvanten Therapie mit Sunitinib vs. Placebo bei Hochrisikopatienten mit Nierenzellkarzinom (A6181109 (S-TRAC))
- Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Pfizer

Expanded Access Study of RAD001 in Metastatic Renal Cell Cancer Patients Who Have Failed Despite Vascular Endothelial Growth Factor Therapy (CRAD001L2401(REACT))
- Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Novartis

A randomized double blind phase III trial of Pazopanib versus placebo in patients with soft tissue sarcoma whose disease has progressed during or following prior therapy (EORTC 62072 PALETTE)
- Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: GlaxoSmithKline

An open-label, multicenter, expanded access study of imatinib mesylate in adult patients with GIST in adjuvant setting after R0-resection (CSTI571JDE74)
- Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Novartis

Randomized, Double-Blind Phase 2 Study of Axitinib (AG-013736) with or without dose titration in patients with mestastatic renal cell carcinoma (A4061046)
- Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Pfizer

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.), Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Lilly

interferon alfa-2a plus bevacizumab for the first-line treatment of patients with metastatic clear cell carcinoma of the kidney (CRAD001L2201(RECORD2)
- Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Novartis

A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for subjects with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stromal tumors (GIST) whose disease has progressed despite prior treatment with at least imatinib and sunitinib (BAY 73-4506/14874 (GRID))
- Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: BAYER

Phase II Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Vorinostat bei Patienten mit fortgeschrittenen, metastasierten Weichteilsarkomen (SAHA)
- Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Kooperationspartner: Uni Heidelberg

A single arm, open-label multicenter phase II trial of temsirolimus in patients with relapsed/recurrent squamous cell cancer of the Head and Neck (TEMHEAD)
- Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: MHH

A phase I/II multicenter, open label study of TKI258 administered orally on an intermittent schedule in adult patients with advanced or metastatic renal cell cancer (CTKI258A2107)
- Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Novartis

A randomized, open-label, multicenter phase III study to evaluate the efficacy and safety of nilotinib versus imatinib in adult patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors

(GIST) (CAMN107G2301)

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Novartis

Therapien und prognostische Marker beim metastasierten Nierenzellkarzinom

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Kooperationspartner: Klinik für Urologie und Urologische Onkologie derMHH und Klinik für Urologie der Charité Berlin

Everolimus bei rezidivierten/refraktären Keimzelltumoren (RADIT)

■ Projektleitung: Fenner, Martin (Dr.); Förderung: Novartis

Hypertension and VEGEF-Inhibition

■ Projektleitung: Ivanyi, Philipp (Dr.), Grünwald, Viktor (Dr.)

Renal Cell Cancer and Radiotherapy

■ Projektleitung: Ivanyi, Philipp (Dr.), Grünwald, Viktor (Dr.)

Identification of a novel pTalpha isoform in mice and human

■ Projektleitung: Ivanyi, Philipp (Dr.), Ukena, Sya (Dr. rer. nat.), Franzke, Anke (Prof. Dr.)

Bone marrow transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration-2 (Studienname: BOOST-2 trial, EudraCT-Nr.: 2005-000774-46)

■ Projektleitung: Arseniev, Lubomir (Dr.), MHH; Kooperationspartner: Wollert, Kai (Prof. Dr.), Kardiologie, MHH; Förderung: BMBF

Originalpublikationen

Baru AM, Krishnaswamy JK, Rathinasamy A, Scherr M, Eder M, Behrens GM. Dendritic cells derived from HOXB4-immortalized hematopoietic bone marrow cells. Exp Biol Med (Maywood); 2011;236(11):1291-1297

Beham AW, Puellmann K, Laird R, Fuchs T, Streich R, Breysach C, Raddatz D, Oniga S, Peccerella T, Findeisen P, Kzhyshkowska J, Gratchev A, Schweyer S, Saunders B, Wessels JT, Mobius W, Keane J, Becker H, Ganser A, Neumaier M, Kaminski WE. A TNF-Regulated Recombinatorial Macrophage Immune Receptor Implicated in Granuloma Formation in Tuberculosis. PLoS Pathog; 2011;7(11):e1002375

Beutel G, Wiesner O, Eder M, Hafer C, Schneider AS, Kielstein JT, Kühn C, Heim A, Ganzenmüller T, Kreipe HH, Haverich A, Tecklenburg A, Ganser A, Welte T, Hoeper MM. Virus-associated hemophagocytic syndrome as a major contributor to death in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection. Crit Care; 2011;15(2):R80

Bisdas T, Beutel G, Warnecke G, Hoeper MM, Kuehn C, Haverich A, Teebken OE. Vascular Complications in Patients Undergoing Femoral Cannulation for Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. Ann Thorac Surg; 2011;92(2):626-631

Bondanza A, Hambach L, Aghai Z, Nijmeijer B, Kaneko S, Mastaglio S, Radrizzani M, Fleischhauer K, Ciceri F, Bordignon C, Bonini C, Goulmy E. IL-7 receptor expression identifies suicide gene-modified allospecific CD8+ T cells capable of self-renewal and differentiation into antileukemia effectors. Blood. 2011 Jun 16;117(24):6469-78. Epub 2011 Apr 29.

Borchers S, Luther S, Lips U, Hahn N, Kontsendorn J, Stadler M, Buchholz S, Diedrich H, Eder M, Koehl U, Ganser A, Mischak-Weissinger E. Tetramer monitoring to assess risk factors for recurrent cytomegalovirus reactivation and reconstitution of antiviral immunity post allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transpl Infect Dis; 2011;13(3):222-236

Boyanova D, Nilla S, Birschmann I, Dandekar T, Dittrich M. PlateletWeb: a systems biological analysis of signaling networks in human platelets. Blood; 2012;119(3):e22-e34

Buchholz S, Dammann E, Stadler M, Krauter J, Beutel G, Trummer A, Eder M, Ganser A. Cytoreductive treatment with clofarabine/ara-C combined with reduced-intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation in patients with high-risk, relapsed, or refractory acute myeloid leukemia and advanced myelodysplastic syndrome. Eur J Haematol; 2012;88(1):52-60

Busch J, Seidel C, Kempkensteffen C, Johannsen M, Wolff I, Hinz S, Magheli A, Miller K, Grünwald V, Weikert S. Sequence therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: comparison of common targeted treatment options following failure of receptor tyrosine kinase inhibitors. Eur Urol; 2011;60(6):1163-1170

Busch J, Seidel C, Weikert S, Wolff I, Kempkensteffen C, Weinkauf L, Hinz S, Magheli A, Miller K, Grünwald V. Intrinsic resistance to tyrosine kinase inhibitors is associated with poor clinical outcome in metastatic renal cell carcinoma. BMC Cancer; 2011;11:295

Cordes AL, Jahn K, Hass R, Schwabe K, Weissinger EM, Ganser A, Götz F, Dengler R, Krauss JK, Petri S. Intramedullary spinal cord

implantation of human CD34(+) umbilical cord-derived cells in ALS. Amyotroph Lateral Scler; 2011;12(5):325-330

Craddock C, Labopin M, Pillai S, Finke J, Bunjes D, Greinix H, Ehninger G, Steckel NK, Zander AR, Schwerdtfeger R, Buchholz S, Kolb HJ, Volin L, Fauser A, Polge E, Schmid C, Mohty M, Rocha V. Factors predicting outcome after unrelated donor stem cell transplantation in primary refractory acute myeloid leukaemia. Leukemia; 2011;25(5):808-813

Dainiak N, Gent RN, Carr Z, Schneider R, Bader J, Buglova E, Chao N, Coleman CN, Ganser A, Gorin C, Hauer-Jensen M, Huff LA, Lillis-Hearne P, Maekawa K, Nemhauser J, Powles R, Schünemann H, Shapiro A, Stenke L, Valverde N, Weinstock D, White D, Albanese J, Meineke V. First global consensus for evidence-based management of the hematopoietic syndrome resulting from exposure to ionizing radiation. Disaster Med Public Health Prep; 2011;5(3):202-212

Dainiak N, Gent RN, Carr Z, Schneider R, Bader J, Buglova E, Chao N, Coleman CN, Ganser A, Gorin C, Hauer-Jensen M, Huff LA, Lillis-Hearne P, Maekawa K, Nemhauser J, Powles R, Schünemann H, Shapiro A, Stenke L, Valverde N, Weinstock D, White D, Albanese J, Meineke V. Literature review and global consensus on management of acute radiation syndrome affecting nonhematopoietic organ systems. Disaster Med Public Health Prep; 2011;5(3):183-201

Damm F, Bunke T, Thol F, Markus B, Wagner K, Gohring G, Schlegelberger B, Heil G, Reuter CW, Pullmann K, Schlenk RF, Dohner K, Heuser M, Krauter J, Dohner H, Ganser A, Morgan MA. Prognostic implications and molecular associations of NADH dehydrogenase subunit 4 (ND4) mutations in acute myeloid leukemia. Leukemia; 2012;26(2):289-295

Damm F, Heuser M, Morgan M, Wagner K, Görlich K, Grosshennig A, Hamwi I, Thol F, Surdziel E, Fiedler W, Lübbert M, Kanz L, Reuter C, Heil G, Delwel R, Löwenberg B, Valk PJ, Krauter J, Ganser A. Integrative prognostic risk score in acute myeloid leukemia with normal karyotype. Blood; 2011;117(17):4561-4568

Damm F, Oberacker T, Thol F, Surdziel E, Wagner K, Chaturvedi A, Morgan M, Bomm K, Göhring G, Lübbert M, Kanz L, Fiedler W, Schlegelberger B, Heil G, Schlenk RF, Döhner K, Döhner H, Krauter J, Ganser A, Heuser M. Prognostic Importance of Histone Methyltransferase MLL5 Expression in Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol; 2011;29(6):682-689

Damm F, Thol F, Hollink I, Zimmermann M, Reinhardt K, van den Heuvel-Eibrink MM, Zwaan CM, de Haas V, Creutzig U, Klusmann JH, Krauter J, Heuser M, Ganser A, Reinhardt D, Thiede C. Prevalence and prognostic value of IDH1 and IDH2 mutations in childhood AML: a study of the AML-BFM and DCOG study groups. Leukemia; 2011;25(11):1704-1710

Damm F, Thol F, Kosmider O, Kade S, Loffeld P, Dreyfus F, Stamatoullas-Bastard A, Tanguy-Schmidt A, Beyne-Rauzy O, de Botton S, Guerci-Bresler A, Göhring G, Schlegelberger B, Ganser A, Bernard OA, Fontenay M, Heuser M. SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes: clinical associations and prognostic implications. Leukemia; 2011;DOI: 10.1038/leu.2011.321

De Rop C, Stadler M, Buchholz S, Eisert R, Ganser A, Trummer A. Evaluation of tissue factor bearing microparticles as biomarkers in allogeneic stem-cell transplantation. Transplantation; 2011;92(3):351-358

Derakhshan R, Balaee P, Darakhshan S, Masoodpoor N, Banihosseini SS. Lipid profile, thyroid function, and serum magnesium level in type I diabetic children. Minerva Pediatr; 2011;63(1):27-33

Dorn DC, Dorn A. Structural characterization and primary in vitro cell culture of locust male germline stem cells and their niche. Stem Cell Res; 2011;6(2):112-128

Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, Muus P, Te Boekhorst P, Sanz G, Del Canizo C, Guerci-Bresler A, Nilsson L, Platzbecker U, Lubbert M, Quesnel B, Cazzola M, Ganser A, Bowen D, Schlegelberger B, Aul C, Knight R, Francis J, Fu T, Hellstrom-Lindberg E, for the MDS-004 Lenalidomide del5q Study Group. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. Blood; 2011;118(14):3765-3776

Gaidzik VI, Bullinger L, Schlenk RF, Zimmermann AS, Rock J, Paschka P, Corbacioglu A, Krauter J, Schlegelberger B, Ganser A, Spath D, Kundgen A, Schmidt-Wolf IG, Gotze K, Nachbaur D, Pfreundschuh M, Horst HA, Dohner H, Dohner K. RUNX1 mutations in acute myeloid leukemia: results from a comprehensive genetic and clinical analysis from the AML study group. J Clin Oncol; 2011;29(10):1364-1372

Ganzenmueller T, Buchholz S, Harste G, Dammann E, Trenschel R, Heim A. High lethality of human adenovirus disease in adult allogeneic stem cell transplant recipients with high adenoviral blood load. J Clin Virol; 2011;52(1):55-59

Ghazavi F, Fazlali Z, Banihosseini SS, Hosseini SR, Kazemi MH, Shojaee 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; 2011;26(1):80-89

Göhring G, Lange K, Hofmann W, Vang Nielsen K, Hellström-Lindberg E, Roy L, Morgan M, Kreipe H, Büsche G, Giagounidis A, Schlegelberger B (2011). Telomere shortening, clonal evolution and disease progression in myelodysplastic syndrome patients with 5q deletion treated with lenalidomide. Leukemia, Jul 29. doi: 10.1038/leu.2011.193. [Epub ahead of print]

Grünwald V, Desar IM, Haanen J, Fiedler W, Mouritzen U, Olsen MW, van Herpen CM. A phase I study of recombinant human interleukin-21 (rIL-21) in combination with sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC). Acta Oncol; 2011;50(1):121-126

Grünwald V, Karakiewicz PI, Bavbek SE, Miller K, Machiels JP, Lee SH, Larkin J, Bono P, Rha SY, Castellano D, Blank CU, Knox JJ, Hawkins R, Anak O, Rosamilia M, Booth J, Pirotta N, Bodrogi I, on behalf of the REACT Study Group. An international expanded-access programme of everolimus: Addressing safety and efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma who progress after

initial vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy. Eur J Cancer; 2012;48(3):324-332

Grünwald V, Seidel C, Fenner M, Ganser A, Busch J, Weikert S. Treatment of everolimus-resistant metastatic renal cell carcinoma with VEGF-targeted therapies. Br J Cancer; 2011;105(11):1635-1639

Grünwald V, Weikert S, Seidel C, Busch J, Johannsen A, Fenner M, Reuter C, Ganser A, Johannsen M. Efficacy of sunitinib re-exposure after failure of an mTOR inhibitor in patients with metastatic RCC. Onkologie; 2011;34(6):310-314

Heuser M, Berg T, Kuchenbauer F, Lai CK, Park G, Fung S, Lin G, Leung M, Krauter J, Ganser A, Humphries RK. Functional role of BAALC in leukemogenesis. Leukemia; 2012;26(3):532-536

Heuser M, Yun H, Berg T, Yung E, Argiropoulos B, Kuchenbauer F, Park G, Hamwi I, Palmqvist L, Lai CK, Leung M, Lin G, Chaturvedi A, Thakur BK, Iwasaki M, Bilenky M, Thiessen N, Robertson G, Hirst M, Kent D, Wilson NK, Gottgens B, Eaves C, Cleary ML, Marra M, Ganser A, Humphries RK. Cell of origin in AML: susceptibility to MN1-induced transformation is regulated by the MEIS1/AbdB-like HOX protein complex. Cancer Cell; 2011;20(1):39-52

Hoch M, Fischer P, Stapel B, Missol-Kolka E, Sekkali B, Scherr M, Favret F, Braun T, Eder M, Schuster-Gossler K, Gossler A, Hilfiker A, Balligand JL, Drexler H, Hilfiker-Kleiner D. Erythropoietin preserves the endothelial differentiation capacity of cardiac progenitor cells and reduces heart failure during anticancer therapies. Cell Stem Cell; 2011;9(2):131-143

Kayser S, Zucknick M, Döhner K, Krauter J, Kohne CH, Horst HA, Held G, von Lilienfeld-Toal M, Wilhelm S, Rummel M, Germing U, Götze K, Nachbaur D, Schlegelberger B, Göhring G, Späth D, Morlok C, Teleanu V, Ganser A, Dohner H, Schlenk RF. Monosomal karyotype in adult acute myeloid leukemia: prognostic impact and outcome after different treatment strategies. Blood; 2012;119(2):551-558

Kempf T, Zarbock A, Widera C, Butz S, Stadtmann A, Rossaint J, Bolomini-Vittori M, Korf-Klingebiel M, Napp LC, Hansen B, Kanwischer A, Bavendiek U, Beutel G, Hapke M, Sauer MG, Laudanna C, Hogg N, Vestweber D, Wollert KC. GDF-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice. Nat Med; 2011;17(5):581-588

Koenecke C, Pischke S, Heim A, Raggub L, Bremer B, Raupach R, Buchholz S, Schulz T, Manns MP, Ganser A, Wedemeyer H. Chronic hepatitis E in hematopoietic stem cell transplant patients in a low-endemic country? Transpl Infect Dis; 2012;14(1):103-106

Krönke J, Schlenk RF, Jensen KO, Tschürtz F, Corbacioglu A, Gaidzik VI, Paschka P, Onken S, Eiwen K, Habdank M, Spath D, Lübbert M, Wattad M, Kindler T, Salih HR, Held G, Nachbaur D, von Lilienfeld-Toal M, Germing U, Haase D, Mergenthaler HG, Krauter J, Ganser A, Göhring G, Schlegelberger B, Döhner H, Döhner K. Monitoring of minimal residual disease in NPM1-mutated acute myeloid leukemia: a study from the German-Austrian acute myeloid leukemia study group. J Clin Oncol; 2011;29(19):2709-2716

Kuchenbauer F, Mah SM, Heuser M, McPherson A, Ruschmann J, Rouhi A, Berg T, Bullinger L, Argiropoulos B, Morin RD, Lai D, Starczynowski DT, Karsan A, Eaves CJ, Watahiki A, Wang Y, Aparicio SA, Ganser A, Krauter J, Dohner H, Dohner K, Marra MA, Camargo FD, Palmqvist L, Buske C, Humphries RK. Comprehensive analysis of mammalian miRNA* species and their role in myeloid cells. Blood; 2011;118(12):3350-3358

Lankisch TO, Metzger J, Negm AA, Vosskuhl K, Schiffer E, Siwy J, Weismüller TJ, Schneider AS, Thedieck K, Baumeister R, Zürbig P, Weissinger EM, Manns MP, Mischak H, Wedemeyer J. Bile proteomic profiles differentiate cholangiocarcinoma from primary sclerosing cholangitis and choledocholithiasis. Hepatology; 2011;53(3):875-884

Lübbert M, Rüter B, Claus R, Schmoor C, Schmid M, Germing U, Kundgen A, Rethwisch V, Ganser A, Platzbecker U, Galm O, Brugger W, Heil G, Hackanson B, Deschler B, Döhner K, Hagemeijer A, Wijermans P, Döhner H. A multicenter phase II trial of Decitabine as first-line treatment of older AML patients judged unfit for induction chemotherapy. Haematologica; 2012;97(3):393-401

Lübbert M, Suciu S, Baila L, Rüter BH, Platzbecker U, Giagounidis A, Selleslag D, Labar B, Germing U, Salih HR, Beeldens F, Muus P, Pflüger KH, Coens C, Hagemeijer A, Eckart Schaefer H, Ganser A, Aul C, de Witte T, Wijermans PW. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. J Clin Oncol; 2011;29(15):1987-1996

Marks C, Stadler M, Häusermann P, Wolff D, Buchholz S, Stary G, Lee S, Lawitschka A, Bertz H. German-Austrian-Swiss Consensus Conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): guidance for supportive therapy of chronic cutaneous and musculoskeletal GVHD. Br J Dermatol; 2011;165(1):18-29

Martinowitz U, Bjerre J, Brand B, Klamroth R, Misgav M, Morfini M, Santagostino E, Tiede A, Viuff D. Bioequivalence between two serum-free recombinant factor VIII preparations (N8 and ADVATE(R))-an open-label, sequential dosing pharmacokinetic study in patients with severe haemophilia A. Haemophilia; 2011;17(6):854-859

Marty FM, Ljungman P, Papanicolaou GA, Winston DJ, Chemaly RF, Strasfeld L, Young JA, Rodriguez T, Maertens J, Schmitt M, Einsele H, Ferrant A, Lipton JH, Villano SA, Chen H, Boeckh M, Maribavir 1263-300 Clinical Study Group. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet Infect Dis; 2011;11(4):284-292

Morgan MA, Onono FO, Spielmann HP, Subramanian T, Scherr M, Venturini L, Dallmann I, Ganser A, Reuter CW. Modulation of anthracycline-induced cytotoxicity by targeting the prenylated proteome in myeloid leukemia cells. J Mol Med (Berl); 2011;DOI: 10.1007/s00109-011-0814-7

Nagel S, Venturini L, Meyer C, Kaufmann M, Scherr M, Drexler HG, Macleod RA. Transcriptional deregulation of oncogenic myocyte enhancer factor 2C in T-cell acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma; 2011;52(2):290-297

Nagel S, Venturini L, Przybylski GK, Grabarczyk P, Schneider B, Meyer C, Kaufmann M, Schmidt CA, Scherr M, Drexler HG, Macleod RA. Activation of Paired-homeobox gene PITX1 by del(5)(q31) in T-cell acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma; 2011;52(7):1348-1359

Negrier C, Knobe K, Tiede A, Giangrande P, Moss J. Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. Blood; 2011;118(10):2695-2701

Oechsle K, Honecker F, Cheng T, Mayer F, Czaykowski P, Winquist E, Wood L, Fenner M, Glaesener S, Hartmann JT, Chi K, Bokemeyer C, Kollmannsberger C. Preclinical and clinical activity of sunitinib in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ cell tumors: a Canadian Urologic Oncology Group/German Testicular Cancer Study Group cooperative study. Ann Oncol; 2011;22(12):2654-2660

Otten J, Schmitz L, Vettorazzi E, Schultze A, Marx AH, Simon R, Krauter J, Loges S, Sauter G, Bokemeyer C, Fiedler W. Expression of TGF-beta receptor ALK-5 has a negative impact on outcome of patients with acute myeloid leukemia. Leukemia; 2011;25(2):375-379

Otto N, Manukjan G, Göhring G, Hofmann W, Scherer R, Luna JC, Lehmann U, Ganser A, Welte K, Schlegelberger B, Steinemann D. ICSBP promoter methylation in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. Leukemia. 2011 Jul;25(7):1202-7. doi: 10.1038/leu.2011.61. Epub 2011 Apr 8. PubMed PMID: 21475251.

Petersen B, Ramackers W, Lucas-Hahn A, Lemme E, Hassel P, Queisser AL, Herrmann D, Barg-Kues B, Carnwath JW, Klose J, Tiede A, Friedrich L, Baars W, Schwinzer R, Winkler M, Niemann H. Transgenic expression of human heme oxygenase-1 in pigs confers resistance against xenograft rejection during ex vivo perfusion of porcine kidneys. Xenotransplantation; 2011;18(6):355-368

Pincha M, Salguero G, Wedekind D, Sundarasetty BS, Lin A, Kasahara N, Brugman MH, Jirmo AC, Modlich U, Gutzmer R, Büsche G, Ganser A, Stripecke R. Lentiviral vectors for induction of self-differentiation and conditional ablation of dendritic cells. Gene Ther; 2011;18(8):750-764

Port M, Glaesener S, Ruf C, Riecke A, Bokemeyer C, Meineke V, Honecker F, Abend M. Micro-RNA expression in cisplatin resistant germ cell tumor cell lines. Mol Cancer; 2011;10:52

Puklowski A, Homsi Y, Keller D, May M, Chauhan S, Kossatz U, Grünwald V, Kubicka S, Pich A, Manns MP, Hoffmann I, Gönczy P, Malek NP. The SCF-Fbxw5 E3-ubiquitin ligase is regulated by Plk4 and targets HsSAS-6 to control centrosome duplication. Nat Cell Biol; 2011;13(8):1004-1009

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

Rickmann M, Krauter J, Stamer K, Heuser M, Salguero G, Mischak-Weissinger E, Ganser A, Stripecke R. Elevated frequencies of leukemic myeloid and plasmacytoid dendritic cells in acute myeloid leukemia with the FLT3 internal tandem duplication. Ann Hematol; 2011;90(9):1047-1058

Rücker FG, Schlenk RF, Bullinger L, Kayser S, Teleanu V, Kett H, Habdank M, Kugler CM, Holzmann K, Gaidzik VI, Paschka P, Held G, von Lilienfeld-Toal M, Lübbert M, Fröhling S, Zenz T, Krauter J, Schlegelberger B, Ganser A, Lichter P, Döhner K, Döhner H. TP53 alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal outcome. Blood; 2012;119(9):2114-2121

Salguero G, Sundarasetty BS, Borchers S, Wedekind D, Eiz-Vesper B, Velaga S, Jirmo A, Behrens G, Warnecke G, Knofel AK, Blasczyk R, Mischak-Weissinger EM, Ganser A, Stripecke R. Preconditioning therapy with lentivirally reprogrammed dendritic cells accelerates the homeostatic expansion of antigen-reactive human T cells in NOD.Rag1-/-.IL-2r(gamma)c-/- mice. Hum Gene Ther; 2011;20(10):1209-1224

Schmid C, Labopin M, Nagler A, Niederwieser D, Castagna L, Tabrizi R, Stadler M, Kuball J, Cornelissen J, Vorlicek J, Socie G, Falda M, Vindelov L, Ljungman P, Jackson G, Kroger N, Rank A, Polge E, Rocha V, Mohty M. Treatment, risk factors, and outcome of adults with relapsed AML after reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. Blood; 2012;119(6):1599-1606

Schroeder T, Kuendgen A, Kayser S, Kroeger N, Braulke F, Platzbecker U, Klarner V, Zohren F, Haase D, Stadler M, Schlenk RF, Czibere AG, Bruns I, Fenk R, Gattermann N, Haas R, Kobbe G, Germing U. Therapy-related myeloid neoplasms following treatmentwith radioiodine. Haematologica; 2012;97(2):206-212

Seidel C, Fenner M, Merseburger AS, Reuter C, Ivanyi P, Langer F, Ganser A, Grunwald V. Response of renal lesions during systemic treatment with sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: a single center experience with 14 patients. World J Urol; 2011;29(3):355-360

Seidel C, Fenner M, Reuter C, Merseburger AS, Ganser A, Grünwald V. Retrospective analyses of patient characteristics having predictive impact on survival under everolimus. Onkologie; 2011;34(3):111-114

Shi JY, Ren ZH, Jiao B, Xiao R, Yun HY, Chen B, Zhao WL, Zhu Q, Chen Z, Chen SJ. Genetic variations of DNA repair genes and their prognostic significance in patients with acute myeloid leukemia. Int J Cancer; 2011;128(1):233-238

Skripuletz T, Pul R, Wurster U, Peest D, Dengler R, Stangel M. B-cell lymphoma infiltration of cerebrospinal fluid with minimal symptoms and benign course. J Clin Neurosci; 2011;18(7):978-980

Solomon C, Cadamuro J, Ziegler B, Schöchl H, Varvenne M, Sorensen B, Hochleitner G, Rahe-Meyer N. A comparison of fibrinogen measurement methods with fibrin clot elasticity assessed by thromboelastometry, before and after administration of fibrinogen concentrate in cardiac surgery patients. Transfusion; 2011;51(8):1695-1706

Sörensen B, Dargaud Y, Kenet G, Lusher J, Mumford A, Pipe S, Tiede A. On-demand treatment of bleeds in haemophilia patients with inhibitors: strategies for securing and maintaining predictable efficacy with recombinant activated factor VII. Haemophilia; 2012;18(2):255-262

Steffens S, Grünwald V, Ringe KI, Seidel C, Eggers H, Schrader M, Wacker F, Kuczyk MA, Schrader AJ. Does Obesity Influence the Prognosis of Metastatic Renal Cell Carcinoma in Patients Treated with Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Therapy? Oncologist; 2011;16(11):1565-1571

Steffens S, von Klot C, Eggers H, Seidel C, Wegener G, Schrader M, Kuczyk MA, Schrader AJ. The role of diabetes mellitus in localized and metastatic renal cell carcinoma. Journal of Diabetes mellitus; 2011;1(4):104-108

Surdziel E, Cabanski M, Dallmann I, Lyszkiewicz M, Krueger A, Ganser A, Scherr M, Eder M. Enforced expression of miR-125b affects myelopoiesis by targeting multiple signaling pathways. Blood; 2011;117(16):4338-4348

Theilgaard-Mönch K, Boultwood J, Ferrari S, Giannopoulos K, Hernandez-Rivas JM, Kohlmann A, Morgan M, Porse B, Tagliafico E, Zwaan CM, Wainscoat J, Van den Heuvel-Eibrink MM, Mills K, Bullinger L. Gene expression profiling in MDS and AML: potential and future avenues. Leukemia; 2011;25(6):909-920

Thol F, Damm F, Ludeking A, Winschel C, Wagner K, Morgan M, Yun H, Göhring G, Schlegelberger B, Hoelzer D, Lubbert M, Kanz L, Fiedler W, Kirchner H, Heil G, Krauter J, Ganser A, Heuser M. Incidence and prognostic influence of DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol; 2011;29(21):2889-2896

Thol F, Friesen I, Damm F, Yun H, Weissinger EM, Krauter J, Wagner K, Chaturvedi A, Sharma A, Wichmann M, Göhring G, Schumann C, Bug G, Ottmann O, Hofmann WK, Schlegelberger B, Heuser M, Ganser A. Prognostic significance of ASXL1 mutations in patients with myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol; 2011;29(18):2499-2506

Thol F, Heuser M, Damm F, Klusmann JH, Reinhardt K, Reinhardt D. DNMT3A mutations are rare in childhood acute myeloid leukemia. Haematologica; 2011;96(8):1238-1240

Thol F, Winschel C, Lüdeking A, Yun H, Friesen I, Damm F, Wagner K, Krauter J, Heuser M, Ganser A. Rare occurrence of DNMT3A mutations in myelodysplastic syndromes. Haematologica; 2011;96(12):1870-1873

Thol Felicitas, Damm Frederik, Krauter Jürgen, Ganser Arnold, Heuser Michael. Reply to S. Masuda. Journal of Clinical Oncology; 2011;29(34):4593-4594

Tichelli A, Schrezenmeier H, Socie G, Marsh J, Bacigalupo A, Dührsen U, Franzke A, Hallek M, Thiel E, Wilhelm M, Höchsmann B, Barrois A, Champion K, Passweg JR. A randomized controlled study in newly-diagnosed severe aplastic anemia patients receiving antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without G-CSF: a study of the SAA Working Party of the EBMT. Blood; 2011;117(17):4434-4441

Tiede A, Friedrich U, Stenmo C, Allen G, Giangrande P, Goudemand J, Hay C, Holmstrom M, Klamroth R, Lethagen S, McKenzie S, Miesbach W, Negrier C, Yuste VJ, Berntorp E. Safety and pharmacokinetics of subcutaneously administered recombinant activated factor VII (rFVIIa). J Thromb Haemost; 2011;9(6):1191-1199

Trummer A, De Rop C, Stadler M, Ganser A, Buchholz S. P-selectin glycoprotein ligand-1 positive microparticles in allogeneic stem cell transplantation of hematologic malignancies. Exp Hematol; 2011;39(11):1047-1055

Ude-Koeller Susanne, Wermes Cornelia, Eisert Roswith, Ganser Arnold, Dörries Andrea. „Wozu bezahlt man denn Krankenkasse, wenn man, sage ich ,mal, nichts rauskriegt?" Qualitative Studie zum Verständnis von Solidarität in der GKV im Kontext der Priorisierungsdebatte. Sozialer Fortschritt; 2011;60(4-5):73-81

Ukena SN, Höpting M, Velaga S, Ivanyi P, Grosse J, Baron U, Ganser A, Franzke A. Isolation strategies of regulatory T cells for clinical trials: Phenotype, function, stability, and expansion capacity. Exp Hematol; 2011;39(12):1152-1160

Ukena SN, Velaga S, Geffers R, Grosse J, Baron U, Buchholz S, Stadler M, Bruder D, Ganser A, Franzke A. Human regulatory T cells in allogeneic stem cell transplantation. Blood; 2011;118(13):e82-92

Wagner K, Damm F, Thol F, Göhring G, Görlich K, Heuser M, Schäfer I, Schlegelberger B, Heil G, Ganser A, Krauter J. FLT3-internal tandem duplication and age are the major prognostic factors in patients with relapsed acute myeloid leukemia with normal karyotype. Haematologica; 2011;96(5):681-686

Weikert S, Kempkensteffen C, Busch J, Johannsen M, Grünwald V, Zimmermann K, et al. Sequential mTOR inhibitor treatment with temsirolimus in metastatic renal cell carcinoma following failure of VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors. World journal of urology. 2011 Apr. 22

Übersichtsarbeiten

Heuser M, Schlenk RF, Ganser A. Aktuelle Behandlungsmöglichkeiten akuter myeloischer Leukämien. Internist (Berl); 2011;52(12):1386-1393

Länger F, Puls F, Buchholz S, Loddenkemper C, Ganser A, Kreipe H. Histopathologie der Graft-versus-Host-Erkrankung. Pathologe; 2011;32(2):144-151

Schlegelberger B, Göhring G, Thol F, Heuser M. Update on cytogenetic and molecular changes in myelodysplastic syndromes (MDS). Leuk Lymphoma; 2011;DOI: 10.3109/10428194.2011.618235

Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A, Federici AB. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. Blood; 2011;117(25):6777-6785

Buchbeiträge, Monografien

Ganser A. Interessenkonflikte in der medizinischen Forschung und Vorschläge für deren Minimierung. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig KD[Hrsg.]: Interessenkonflikte in der Medizin. Berlin [u.a.]: Springer Medizin, 2011. S. 255-264

Grünwald V, Seidel C. Erstlinientherapie des Nierenzellkarzinom. In: Otto T [Hrsg.]: mTOR Inhibitoren - Update 2011. 2.Aufl. Bremen: UNI-MED, 2011. S. 44-50

Peest D. Einführung, Epidemiologie, Symptomatik . In: Peest D, Goldschmidt H [Hrsg.]: Multiples Myelom. Moderne Diagnoseverfahren, aktuelle Behandlungsoptionen und Supportivtherapie ; mit 33 Tabellen . 1., neue Ausg. Köln: Dt. Ärzte-Verl., 2012. (Reihe Onkologie). S. 1-18

Peest D. Neue Substanzen . In: Peest D, Goldschmidt H [Hrsg.]: Multiples Myelom. Moderne Diagnoseverfahren, aktuelle Behandlungsoptionen und Supportivtherapie ; mit 33 Tabellen . 1., neue Ausg. Köln: Dt. Ärzte-Verl., 2012. (Reihe Onkologie). S. 117-128

Herausgeberschaften

Peest D, Goldschmidt H [Hrsg.]: Multiples Myelom. Moderne Diagnoseverfahren, aktuelle Behandlungsoptionen und Supportivtherapie ; mit 33 Tabellen . 1., neue Ausg. Köln: Dt. Ärzte-Verl., 2012. XVIII, 163 S. (Reihe Onkologie)

Abstracts

2011 wurden 148 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Grünwald, Viktor (PD Dr. med.): Die Entwicklung von Angiogenesehemmern zur Behandlung des metastasierten oder fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms.

Heuser, Michael (PD Dr. med.): Prognostische und funktionelle Bedeutung des MN1 Onkogens in der akuten myeloischen Leukämie.

Promotionen

Alvermann, Sascha (Dr. med.): Untersuchungen zu Immune escape-Mechanismen bei der akuten myeloischen Leukämie.

Minhas, Ankita (PhD M.Sc. Biotechnology): To study the role of Hax1 and it's interacting proteins in the cell.

Pincha, Mudita (PhD): Genetically modified dendritic cells for melanoma immunotherapy.

Surdziel, Ewa (PhD M.Sc.): The functional role of miR-125b in granulopoiesis.

Stipendien

Schreder, Alina: REBIRTH-Doktoranden-Stipendium.

Aggarwal, Shikhar: PHD fellowship Molecular Medicine, HBRS (2011 - 2013).

Wissenschaftspreise

Heuser, Michael (PD Dr.): Merit Award from the American Society of Clinical Oncology; Travel award from the European Hematology Association; Artur-Pappenheim-Preis der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie.

Salguero, Gustavo (Dr.): HiLF Award.

Trummer, Arne (Dr.): 1. Posterpreis 42. Hamburger Hämophilie-Symposion.

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 (bis 12/2011), Mitglied des Executive Committee der American Society of Hematology (bis 12/2011), Mitglied des Program Committee der American Society of Hematology (bis 12/2011), Mitglied des Nomination Committee der American Society of Hematology (ab 1/2012). 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. Federführender Vertrauensdozent der Studienstiftung des Deutschen Volkes. Vertrauensdozent des Katholischen Akademischen Ausländer-Dienstes (KAAD). Stellvertretender Sprecher des Sonderforschungsbereichs 738 „Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate".

Beutel, Gernot (Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: ASH und ASCO.

Birschmann, Ingvild (Dr. Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: GBM (Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie), GTH (Gesellschaft für Thrombose und Hämostase). Gutachtertätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Thrombosis Research, Annals of Hematology.

Dobbelstein, Christiane (Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: EHA (European Hematology Association), ALWP (Acute Leukemia Working Party) der EBMT, CIBMTR (Immunobiology Working Party).

Eder, Matthias (Prof. Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Förderinstitutionen: DFG, José-Carreras-Stiftung, The German-Israeli Foundation. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Annals of Hematology, International Journal of Cancer, Molecular Cancer, Cancerogenesis, Molecular Therapy, International Journal of Hematology, Oligonucloetides, PlosOne.

Fenner, Martin (Dr.): Gutachtertätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Annals f Hematology, BMC Cancer, British Journal of Cancer, Cellular Therapy and Transplantation, Rare Tumors und Onkologie.

Franzke, Anke (Prof. Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie), DKG (Deutsche Krebsgesellschaft), DGfI (Deutsche Gesellschaft für Immunologie). Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Blood, Experimental Hematology, American Journal of Pathology, Leukemia, European Journal of Immunology, PLOS one, British Journal of Cancer, British Journal Clinical Pharmacology, Annals of Hematology, Repirology, Immunological Investigations.

Grünwald, Viktor (PD Dr.): Mitgliedschaften: Nierenzellkarzinom (IAG-N der DKG; AIO). Weichteilsarkom (AIO (Sprecher), GISG, EORTC), Kopf-Hals-Karzinom (AIO, IAG-KHT der DKG, EORTC). Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Anti-Cancer Drugs; Brit. J Urology International, Cancer Management and Research; DGHO Abstracts Sarkome; Expert Reviews; Int J Nanomedicine; J Oral Pathol & Medicine; Oncology; Onkologie, Open J Urology.

Heuser, Michael (PD Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: European Hematology Association (EHA), American Society of Hematology (ASH), Society of Hematology and Stem Cells (ISEH). Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Haematologica, Annals of Hematology, Leukemia, PLOS One, Molecular Carcinogenesis, Leukemia & Lymphoma Research.

Ivanyi, Philipp (Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: ASCO.

Könecke, Christian (Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: EBMT (European Group of Blood and Marrow Transplantation). Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Bone Marrow Transplantation, Annals of Hematology, Annals of Transplantation

Krauter, Jürgen (Prof. Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Annals of Hematology, Haematologica, Journal of Clinical Oncology.

Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: EBMT, DGHO, ASH, EHA, BDI. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Förderinstitutionen: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Mukoviszidose e.V., Medical research council (London, Großbritanien). Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Blood, Proteomics, Expert opinion in proteomics, Annals of Hematology, Kidney International, Biology of Blood and Bone Marrow Transplantation.

Morgan, Michael (Dr. rer. nat.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: EHA (European Hematology Association).

Peest, Dietrich (Prof. Dr.): Mitgliedschaften: Editorial Board der Zeitschrift „Annals of Hematology".

Port, Matthias (Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie), DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie), GMDS (Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie). Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Health Physics, Cancer Biology & Therapy, British Journal of Medicine and Medical Research.

Seidel, Christoph (Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: Deutsche Krebsgesellschaft. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Medical Science Monitor, Oral Oncology.

Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Förderinstitutionen: DFG, Deutsche Krebshilfe. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Annals of Hematology, Nucleic Acids Research, Leukemia, Blood.

Stadler, Michael (Dr. Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschrift: Annals of Hematology.

Stripecke, Renata (Prof. Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: American Society of Hematology, American Society of Gene Therapy, European Society of Cell and Gene Therapy, Deutsche Gesellschaft fuer Gentherapie. Gutachterliche Tätigkeiten in wissenschaftlichen Gesellschaften: DFG, Deutsche Krebshilfe, Conern Foundation (USA). Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Journal of Translational Medicine, Vaccine.

Tiede, Andreas (Dr.): Mitglied im Vorstand der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Leiter der Geschäftsstelle der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Sprecher der Arbeitsgruppe „Erworbene Hämophilie" der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Mitglied im Ärztlichen Beirat der Deutschen Hämophiliegesellschaft, Ordentliches Mitglied im „Arbeitskreis Blut" des Bundesgesundheitsministeriums, Editorial Board Member „Blood Disorders and Transfusion". Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Blood, J. Thromb. Haemost., Hematologica, Thromb. Haemost, Haemophilia, Thromb. Res.

Trummer, Arne (Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten in wissenschaftlichen Gesellschaften: GTH, Deutsche Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Annals of Hematology.

Ukena, Sya (Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Immunologie. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Respirology, World Journal Gastrointestinal Pathophysiol.

Wagner, Katharina (Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Blood, Haematologica, American Journal of Hematology, Swiss Cancer League.

Wermes, Cornelia (Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: Ärztlicher Beirat der Hämophiliegesellschaft.

Institut Experimentelle Hämatologie

Direktor: Prof. Dr. Christopher Baum

Tel.: 0511/532-6067 • E-Mail: baum.christopher@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/experimentalhematology.html

Forschungsprofil

Das im April 2006 gegründete Institut für Experimentelle Hämatologie positioniert sich in Ergänzung zu den klinisch-hämatologischen Abteilungen der MHH. Unsere Forschung widmet sich der Entwicklung innovativer zell- und gentherapeutischer Ansätze bei hämatologischen Erkrankungen, der Stammzellbiologie und der Analyse ausgewählter Mechanismen der Leukämogenese. 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 genetisch modifizierter Zellen. Die Stammzellreprogrammierung ist in den letzten Jahren als weiteres wichtiges Forschungsfeld hinzugekommen. Wir untersuchen 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 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 Schiedlmeier (Blutstammzellexpansion unter Einfluss des Transkriptionsfaktors HOXB4 und verwandter Signalwege).

Forschungsprojekte

Gentherapie für MPL-defiziente aplastische Anämie

Die congenitale amegakaryozytäre Thrombocytopenie (CAMT) ist eine monogenetisch bedingte schwere Störung der Blutbildung, verursacht durch inaktivierende Mutationen in MPL, dem Rezeptor für das Zytokin Thrombopoetin (THPO). Die resultierende progrediente Thrombozytopenie und aplastische Anämie kann gegenwärtig nur durch Fremdspender-Knochenmarktransplantation geheilt werden, allerdings mit der Gefahr schwerwiegender immunbedingter Komplikationen. Die Entwicklung einer somatischen Gentherapie für die CAMT geht von einer genetischen Korrektur der körpereigenen Blutstammzellen aus und ist ein Paradigma für die Regeneration der Blutbildung durch eine molekular definierte Intervention in die Signaltransduktion von Zytokinrezeptoren.

Bedeutung von THPO/MPL Signalen für die Hämatopoese

THPO (bzw. das murine Homolog Thpo) vermittelt seine Signale über den hämatopoetischen Zytokinrezeptor MPL (murines Homolog: Mpl) und unterstützt die Megakaryopoese. Außerdem ist THPO verantwortlich für den Erhalt von

hämatopoetischen Stammzellen (HSC). THPO/MPL-Signale bewirken eine verstärkte Stammzellruhe. Das Ausbleiben dieser Signale führt zum Eintritt der HSC aus der ruhenden (G0) in die aktive Phase (G1/S/G2) des Zellzyklus und damit langfristig zur Erschöpfung der Hämatopoese. Darüber hinaus induziert Thpo die Expression antiapoptotischer Gene und Gene mit bekannter Funktion in der Selbsterneuerung der HSC, wie HoxB4 und HoxA9.

MPL ist ein homodimerer Rezeptor, der selber keine Kinaseaktivität besitzt, aber die Kinasen JAK2 oder TYK2 bindet, die nach Ligandenbindung zur Phosphorylierung von Tyrosinen in der intrazellulären MPL-Domäne führt. MPL vermittelt seine Signale über drei Hauptwege, nämlich JAK2/STAT, PI3K/AKT und RAS/MAPK. Konstitutiv-aktivierende Mutationen in MPL führen zu myeloproliferativen Erkrankungen (myeloproliferative disease, MPD) und Mutationen in MPL wurden in humanen MPD identifiziert (3-8% bei essentieller Thrombozythämie und primärer Myelofibrose). Umgekehrt bewirken die bei CAMT anzutreffenden inaktivierenden Mutationen von MPL zunächst Thrombozytopenien, die sich dann zu einer aplastischen Anämie aller Blutzelllinien weiterentwickeln, bedingt durch progressive HSC-Verluste. Abhängig von den Mutationen, die zu einem völligen Verlust der MPL-Expression (non-sense Mutationen) oder Reduktion der Rezeptorexpressionslevel (missense-Mutationen) führen können, gibt es unterschiedliche Ausprägungen der CAMT. Die Inaktivierung des Mpl-Gens in der Keimbahn von Mäusen verursacht einen CAMT-ähnlichen Phänotyp, wenn auch weniger stark ausgeprägt als bei humanen Patienten. Mpl-/- Mäuse haben reduzierte Blutplättchenwerte und HSC-Zahlen. Allerdings sind die Mäuse lebensfähig und Symptome einer aplastischen Anämie entwickeln sich erst in Situationen der „Stress"-Hämatopoese, wie zum Beispiel nach Knochenmark (KM)-Transplantationen.

Gentherapie für CAMT

Da CAMT auf dem Defekt eines einzelnen Genes beruht und somit durch die Addition einer gesunden Genkopie geheilt werden könnte, ist die Erkrankung ein klassisches Ziel für die Gentherapie. Wir haben daher begonnen, eine Gentherapie für CAMT im Mausmodell zu entwickeln. Zugleich wollten wir durch die Rekonstitution der Mpl-Expression grundlegende Einblicke in die Regulation der Hämatopoese gewinnen.

In unseren ersten Experimenten haben wir Mpl von einem herkömmlichen gammaretroviralen Vektor unter Kontrolle ubiquitär aktiver Enhancer-Promotorelemente der long terminal repeats (LTR) in hämatopoetischen Zellen exprimiert und in C57Bl/6 Mäusen transplantiert. Zunächst war in allen Mäusen ein Anstieg Mpl-positiver Zellen in Blut und KM zu beobachten, und ein MPD-ähnlicher Phänotyp ließ sich im KM nachweisen. 10% der Mäuse entwickelten eine Leukämie. Diese hatten das Bild einer Erythroleukämie und waren mit der Aktivierung der Transkriptionsfaktoren Pu1 und Fli1 assoziiert, bedingt durch die zufällige Insertion des Genvektors in der Nachbarschaft dieser Proto-Onkogene. Die anderen Mäuse entwickelten über die Zeit eine letal verlaufende Panzytopenie, die mit dem Verlust ihrer HSC-enthaltenden Zellpopulation einherging (sog. LSK-Zellen, Abb. 1). Analysen im Blut zeigten, dass die Thpo-Spiegel nicht erhöht waren, obwohl die Blutplättchenwerte sehr niedrig waren. Thpo und Mpl-Proteinspiegel regulieren sich gegenseitig, da Thpo konstitutiv in der Leber, Niere und dem KM gebildet und nach Bindung an seinen Rezeptor MPL internalisiert und degradiert wird. Hohe Plättchenspiegel senken somit die Konzentration von Thpo im Plasma und wohl auch im KM, was wiederum ein Abfallen der Plättchenbildung bewirkt und die Thpo-Expression von Mpl einen sogenannten „dominant-negativen" Effekt induziert. Zusammengenommen konnten wir darstellen, dass ektope Mpl-Expression in vivo verschiedene Nebenwirkungen hervorruft, die es zu verhindern gilt, um eine effiziente und sichere Gentherapie der CAMT zu ermöglichen.

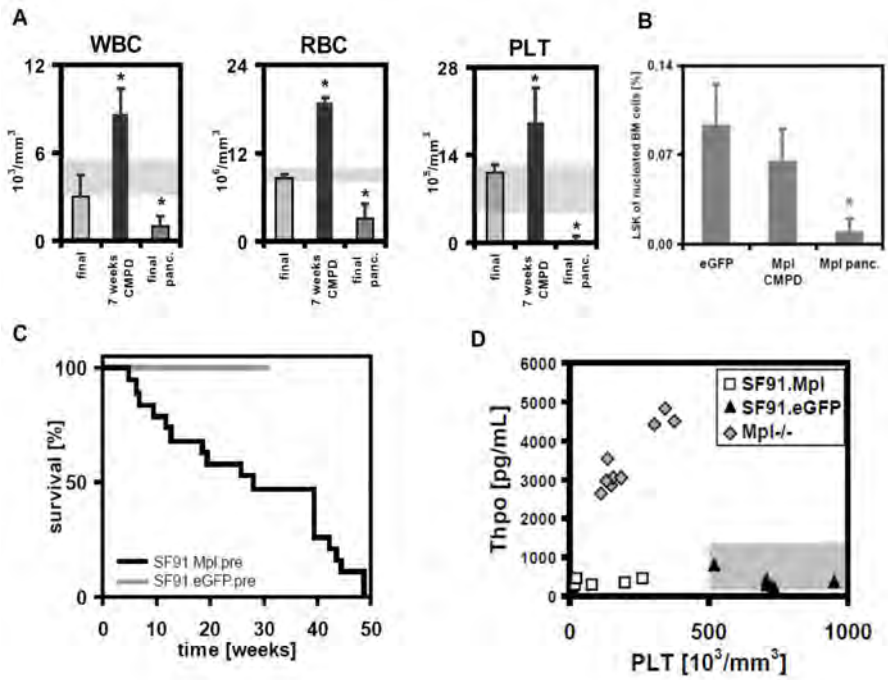


Abb. 1: (A) Blutwerte von C57Bl/6 Mäusen, die Mpl exprimierten stiegen zunächst an (7 Wochen), zu diesem Zeitpunkt war eine chronisch myeloproliferative Erkrankung (CMPD) zu erkennen. Später hingegen entwickelten alle Mäuse Leukopenie, Anämie und Thrombopenie. (B) Außerdem waren LSK-Zellzahlen im KM erniedrigt. (C) Mäuse, die mit Mpl überexprimierenden KM-Zellen transplantiert waren, verstarben. (D) Obwohl die Blutplättchenwerte niedrig waren, stieg der Thpo-Spiegel im Blut dieser Mäuse nicht an.

Entwicklung einer CAMT Gentherapie durch Regulation der Genexpressionshöhe des MPL-Rezeptors

Wir entwickelten neue Genvektoren, um die Mpl-Expression auf das physiologische Profil zu beschränken. Wir amplifizierten hierzu die Promotoren der humanen und murinen Gene und inserierten die Promotoren in Vektoren (SIN.MplP.Mpl-Vektoren), deren Enhancer/Promoter im LTR entfernt wurden. Die Expression von Mpl wurde nun also durch die linienspezifischen Promotoren gesteuert. Zusätzlich konstruierten wir auch einen Vektor, der Mpl von dem Megakaryozyten-spezifischen Promoter des Glykoprotein Ib alpha (GPIba) Gens exprimierte (SIN.GPIba.Mpl.-Vektor, Abb. 2). Wir wählten den GPIba-Promoter, um eine stärkere Expression während der späten Megakaryopoese zu sichern und damit die Plättchenbildung zu fördern. Das GPIba-Promotorfragment zeigte eine gute Aktivität in HSC (LSK-Zellen), die nicht schwächer war als die der Mpl-Promotoren (Abb. 2).

Durch die Verwendung lentiviraler Vektoren und sorgfältig ausgewählte Kulturbedingungen erreichten wir einen ausreichend effektiven Gentransfer in Mpl-defizienten HSC. Zudem passten wir die Bestrahlungsdosis vor der KM-Transplantation an, um die bei Mpl-Defizienz beobachtete erhöhte Toxizität der sog. Konditionierungsbehandlung zu umgehen. So erreichten wir ein gutes Angehen der genkorrigierten Zellen im Knochenmark, verbunden mit einer Langzeitexpression von Mpl in vivo. Ein verbessertes Langzeitüberleben der mit genkorrigierten KM transplantierten Mpl-/- Mäuse zeigte bereits einen Erfolg der Gentherapie. Auch nach sekundären Transplantationen blieb die Mpl-Expression erhalten und die sekundären Empfängermäuse wiesen keine Zeichen einer aplastischen Anämie auf.

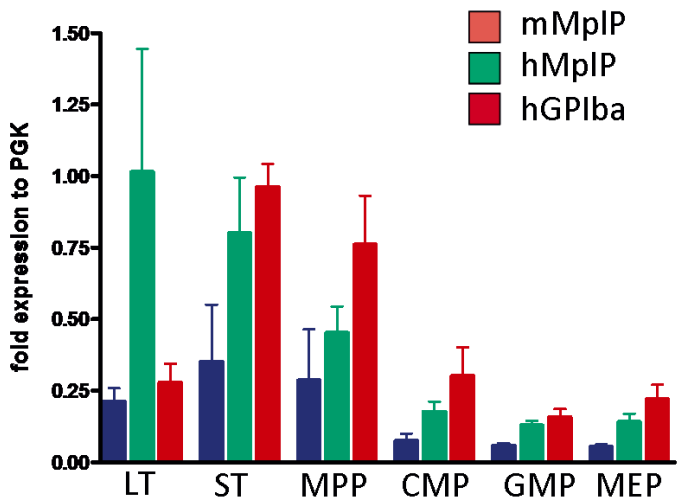


Abb. 2: Lentivirale Vektoren wurden konstruiert, die Mpl durch die linienspezifischen internen Promotoren des humanen GPIba, des humanen oder Maus-Mpl Gens exprimieren. Alle linienspezifischen Promotoren waren in HSC aktiv. (LT/ST: long-term/short-term repopulating stem cells, MPP: multipotential progenitor, CMP: common myeloid progenitor, GMP: granulocytic-monocytic progenitor, MEP: megakaryocytic-erythroid progenitor).

Im KM der gentherapierten Mpl-/- Mäuse fanden wir die Anzahl der HSC vermehrt (bis auf 50% von wildtyp C57Bl/6 Mäusen, d.h. 250% der Zahl unbehandelter Mpl-/- Mäuse, Abb. 3). Dies wies auf eine Regeneration der ursprünglich Mpl-defizienten HSC hin. Diese Beobachtung war sehr interessant, da bis dahin noch nicht klar war, ob eine Vermehrung defekter Stammzellen durch die Wiedereinführung eines intakten Mpl-Gens überhaupt möglich sein würde.

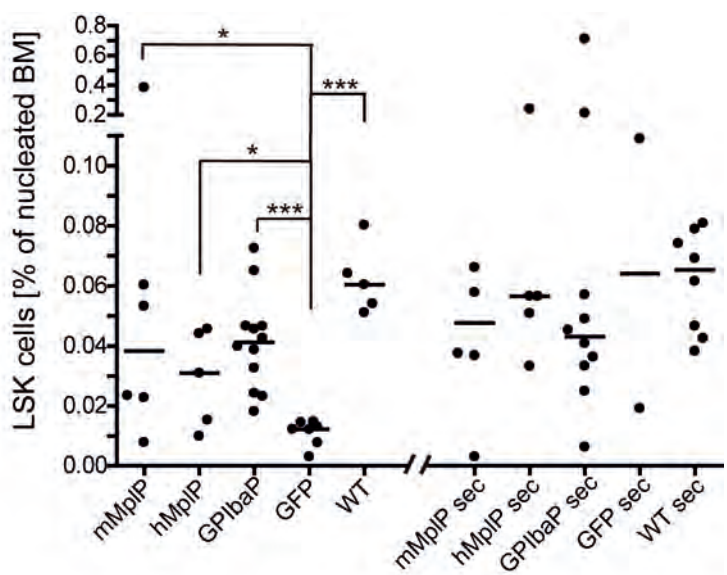


Abb. 3: KM gentherapierter Mäuse wurde isoliert und mit Antikörpern gegen die Blutlinienoberflächenmarker (CD3, CD11b, B220, Ter119, Gr1), Sca1 und ckit angefärbt. Die linienmarkernegative, Sca1, ckit positiven (LSK) Zellen waren in Mpl-/- Mäusen, die lentiviral Mpl überexprimierten, erhöht im Vergleich zu Mpl-/- Mäusen, die das Kontrollmarkergen eGFP exprimierten.

Das zweite dominante Symptom der Mpl-Defizienz ist die Thrombozytopenie. Wir analysierten daher die Blutplättchenspiegel in gentherapierten Mpl-/- Mäusen über die Zeit. Wir fanden nur in Mpl-/- Mäusen, in denen Mpl durch den GPIba Promotor exprimiert wurden, eine Korrektur der Plättchenwerte. In diesen Mäusen war auch der sonst hohe Thpo-Spiegel im Blut auf Normalwerte gesenkt. Mpl-Expression von den beiden Mpl-Promotoren hingegen erreichte keine Korrektur der Thrombozytopenie. Allerdings waren in vielen Mäusen die Megakaryozyten (MK) im KM vermehrt und hatten eine verbesserte Differenzierung (mutlilobulierte Zellkerne), ohne dass es zur ausreichenden Plättchenproduktion kam. Im einigen Fällen waren MK übermäßig vermehrt oder vergrößert. Diese Pathologie ging einher mit Myelofibrose und vermehrter Knochenbildung im KM (Abb. 4).

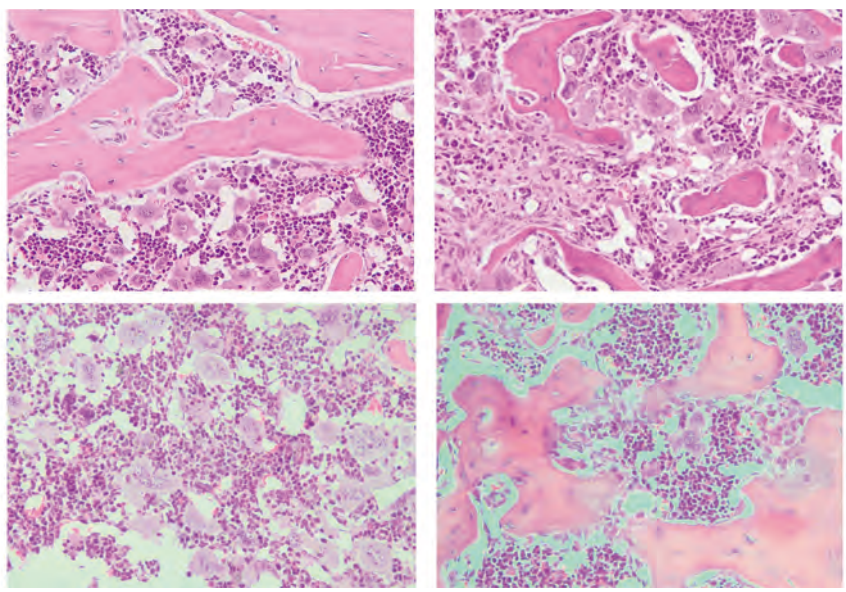


Abb. 4: Lentivirale Mpl-Expression in Mpl-/- Zellen vermehrt Megakaryozyten (MK) im KM und ermöglicht die Entwicklung mehrkerniger MK. Allerdings sind in einigen Tieren MK exzessiv vermehrt (A, C) oder untypisch vergrößert (C); einige Mäuse entwickelten KM-Fibrose (B) oder Zubildungen der Knochenstruktur (Osteoneogenese, (D)), wahrscheinlich induziert durch MK-Hyperproliferation.

Um genauere Hinweise über die Mechanismen der HSC Regeneration zu gewinnen, führten wir Genexpressionsanalysen in LSK-Zellen genkorrigierter Mpl-/- Mäuse durch und verglichen das Profil mit dem von LSK-Zellen Kontrolltransplantierter Mpl-/- Mäuse, die nur das Reportergen eGFP exprimierten (Abb. 5). Wir fanden zentrale Signalwege in HSC reguliert, darunter z.B. den Wnt-Signalweg. Außerdem konnten wir bekannte Mpl-Zielgene als reguliert nachweisen, hier z.B. HoxB4, HoxA9, HoxA10,Vegfa oder Flt1; aber auch bislang nicht mit Mpl in Zusammenhang gebrachte Gene wie z.B. Prdm16 und Tcfec. Wir konnten auch das physiologische Mpl-Expressionsniveau bestätigen und somit zeigen, dass regulierte linienspezifische Mpl-Expression sowohl Nebenwirkungen verhindert als auch den Mpl-/- Phänotyp korrigieren kann. Detaillierte Analysen des Expressionsprofils werden derzeit vorgenommen. Untersuchungen zur Funktion dieser Gene in HSC wird das Ziel nachfolgender Forschungstätigkeiten sein.

Dieses Projekt war im SFB566 „Zytokin-Rezeptoren und Zytokin-abhängige Signalwege als therapeutische Zielstrukturen" gefördert und beruhte auf einer Kooperation mit dem Institut für Pathologie. Der vorliegende Bericht ist Teil des Abschlussberichtes dieses Projekts.

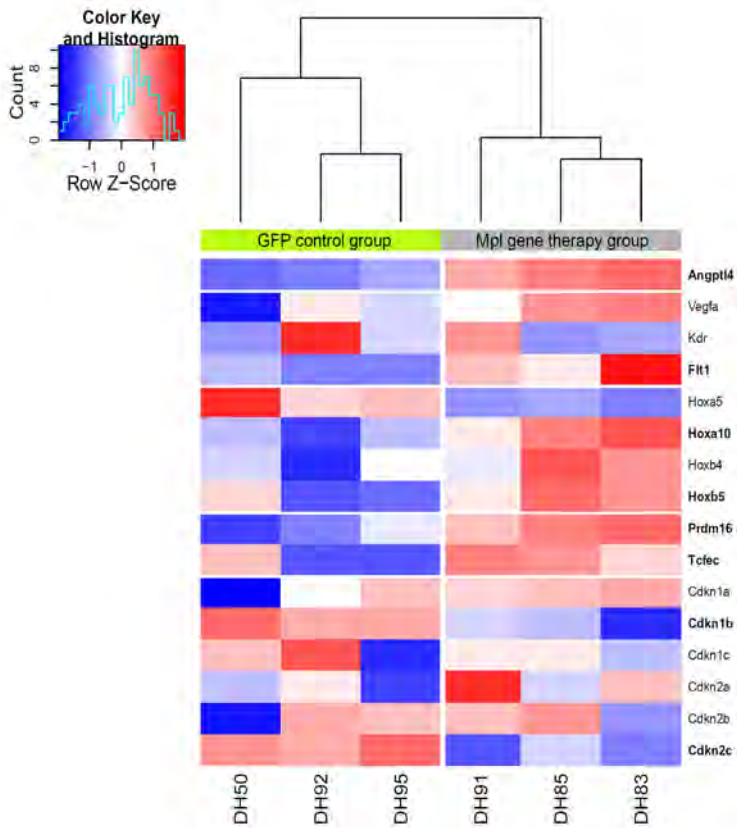


Abb. 5: Genexpressionsanalysen Mpl korrigierter LSK-Zellen (#DH91, DH85, DH83) im Vergleich zu unkorrigierten LSK-Zellen der GFP Kontrollgruppe (#DH50, DH92, DH95).

■ Projektleitung: Modlich, Ute (Dr. med. vet. PhD); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: DFG SFB566

Weitere Forschungsprojekte

Zellreprogrammierung und kontrollierte Differenzierung durch gezielte Genommodifikation

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Dr. med. PhD.), Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.), Bode, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat.), Baum, Christopher (Prof. D. med.); Kooperationspartner: Internationales Konsortium; Förderung: BMBF (ReGene)

Hämatopoetische Zelltherapie

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Dr. med. PhD.); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: DFG (Exzellenzcluster REBIRTH)

Gentransfertechnologien für pädiatrische Immundefizienzen

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Dr. med. PhD.), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Internationales Konsortium - Pädiatrisches Immundefizienz-Netzwerk PidNet.; Förderung: BMBF (PidNet)

Subprojekte: "Gene Therapy for Neutrophilic disorders" und "Gene Therapy for Wiskott-Aldrich-Syndrome" im PidNet Netzwerkverbund "Innovative genetic treatment of immunodeficiencies"

■ Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.); Baum, Christopher (Prof. D. med.), Schambach, Axel (Dr. med. PhD); Kooperationspartner: Internationales Konsortium - Pädiatrisches Immundefizienz-Netzwerk PidNet.; Förderung: BMBF (PidNet)

Alpharetrovirale Verpackungssysteme

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Dr. med. PhD), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Förderung: Rentschler AG

Neue Methoden der Gentherapie für angeborene und erworbene Erkrankungen

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Dr. med. PhD), Duanqing, Pei (Prof. Dr.); Kooperationspartner: deutsch-chinesische Juniorforschergruppen; Förderung: DAAD und BMBF

Subprojekt "Präklinische Biosicherheitsassays" im iGene Netzwerkverbund "Gene Therapy Network"

■ Projektleitung: Modlich, Ute (Dr. med. vet., PhD), Schambach, Axel (Dr. med. PhD), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Internationales Konsortium; Förderung: BMBF (iGene)

Zellbasierte Verfahren für seltene Lungenerkrankungen. Subprojekt 1: „Alpha1-Antitrypsin-Defizienz"

■ Projektleitung: Bals, Robert (Prof. Dr. med.), Ott, Michael (Prof. Dr. med.), Cantz, Tobias (Dr. med.), Schambach, Axel (Dr. med. PhD); Förderung: BMBF

Reversible Zellmodifikation mittels pseudoretroviraler und epiretroviraler Transduktion

■ Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.), Bode, Jürgen (Prof. Dr. rer.nat.); Kooperationspartner: Sonderforschungsbereich 738; Förderung: DFG (SFB 738)

Molecular Imaging and Marking

■ Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.), Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.), Bode, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Exzellenzcluster REBIRTH; Förderung: DFG (Exzellenzcluster REBIRTH)

Konversion von embryonalen Stammzellen zu blutbildenden Stammzellen

■ Projektleitung: Schiedlmeier, Bernhard (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Exzellenzcluster REBIRTH; Förderung: DFG (Exzellenzcluster REBIRTH)

Cord Blood-Hematopoietic stem cell: Reliable Methods for ex vivo Expansion (CB-HERMES) - Pathway discovery and protocol development

■ Projektleitung: Schiedlmeier, Bernhard (Dr. rer. nat.), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: BMBF

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.); Kooperationspartner: Sonderforschungsbereich 738; Förderung: DFG (SFB 566, TP A16)

Bedeutung der Aktivierung multipler Rezeptor-Proteintyrosinkinasen für die Leukämogenese

■ Projektleitung: Li, Zhixiong (PD Dr. med.), Meyer, Johann (Dr. rer. nat.), Krauter, Jürgen (PD Dr. med); Förderung: DFG

Zielzellen insertioneller Transformation in der Hämatopoese

■ Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.), Li, Zhixiong (PD Dr. med.), Kustikova, Olga (PhD); Förderung: DFG-Schwerpunktprogramm (SPP 1230)

Herkunft und Signatur durch veränderte TRK-Signaltransduktion induzierter leukämischer Stammzellen
■ Projektleitung: Li, Zhixiong (PD Dr. med.), Meyer, Johann (Dr. rer. nat.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Bedeutung der STAT5-abhänigen Genregulation in hämatopoetischen Stammzellen und in der Leukämogenese
■ Projektleitung: Meyer, Johann (Dr. rer. nat.)

Lentiviral induzierte insertionelle Mutagenese in der Gentherapie von hereditären Lebererkrankungen
■ Projektleitung: Ott, Michael (Prof. Dr. med.), Modlich, Ute (Dr. med. vet. PhD); Kooperationspartner: Sonderforschungsbereich 738; Förderung: DFG (SFB 738, C3)

Synergismus genetischer und epigenetischer Dysregulation als Mechanismus in der Leukämogenese
■ Projektleitung: Rudolph, Cornelia (Dr. rer. nat.), Modlich, Ute (Dr. med. vet. PhD); Förderung: DFG

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)

Modifikation von Blutplättchen
■ Projektleitung: Modlich, Ute (Dr. med. vet. PhD)

Entwicklung von Designer-Nukleasen auf der Basis von TAL-Effektoren
■ Projektleitung: Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.)

Integrated Project: Persisting transgenesis (Acronym: PERSIST)
■ Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.), Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Europäisches Konsortium; Förderung: EU 7. Rahmenprogramm

Innovative Zell- und Gentherapie für Morbus Gaucher Typ 2
■ Projektleitung: Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: BMBF (Netzwerk „InTherGD")

Entwicklung neuer RNA-basierter und gentherapeutischer Strategien bei Kardiomyopathien
■ Projektleitung: Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: DFG - SFB/TR 19 (TP C5)

Therapeutisches Gentargeting in humanen CD34-positiven Zellen
■ Projektleitung: Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.); Förderung: DFG-Schwerpunktprogramm (SPP 1230)

Originalpublikationen

Alex M, Weger S, Mietzsch M, Slanina H, Cathomen T, Heilbronn R. DNA-Binding Activity of AAV Rep is Required for ITR-Dependent Complex Formation with HSV ICP8. J Virol; 2012;86(5):2859-2863

Avedillo Diez I, Zychlinski D, Coci EG, Galla M, Modlich U, Dewey RA, Schwarzer A, Maetzig T, Mpofu N, Jaeckel E, Boztug K, Baum C, Klein C, Schambach A. Development of novel efficient SIN vectors with improved safety features for Wiskott-Aldrich syndrome stem cell based gene therapy. Mol Pharm; 2011;8(5):1525-1537

Bals C, Schambach A, Meyer J, Scheper T, Rinas U. Expression and purification of bioactive soluble murine stem cell factor from recombinant Escherichia coli using thioredoxin as fusion partner. J Biotechnol; 2011;152(1-2):1-8

Baum C. Prävention der Insertionsmutagenese. Unvermeidbar oder beherrschbar? Pharm Unserer Zeit; 2011;40(3):248-252

Baum C, Schambach A. Promoter Competition for Gene Therapy of SCID-X1. Hum Gene Ther; 2011;22(3):255-256

Bobis-Wozowicz S, Osiak A, Rahman SH, Cathomen T. Targeted genome editing in pluripotent stem cells using zinc-finger nucleases. Methods; 2011;53(4):339-346

Deichmann A, Brugman MH, Bartholomae CC, Schwarzwaelder K, Verstegen MM, Howe SJ, Arens A, Ott MG, Hoelzer D, Seger R, Grez M, Hacein-Bey-Abina S, Cavazzana-Calvo M, Fischer A, Paruzynski A, Gabriel R, Glimm H, Abel U, Cattoglio C, Mavilio F, Cassani B, Aiuti A, Dunbar CE, Baum C, Gaspar HB, Thrasher AJ, von Kalle C, Schmidt M, Wagemaker G. Insertion sites in engrafted cells cluster within a limited repertoire of genomic areas after gammaretroviral vector gene therapy. Mol Ther; 2011;19(11):2031-2039

Dreyer AK, Cathomen T. Zinc-finger nucleases-based genome engineering to generate isogenic human cell lines. Methods Mol Biol; 2012;813:145-156

Galla M, Schambach A, Falk CS, Maetzig T, Kuehle J, Lange K, Zychlinski D, Heinz N, Brugman MH, Göhring G, Izsvak Z, Ivics Z, Baum C. Avoiding cytotoxicity of transposases by dose-controlled mRNA delivery. Nucleic Acids Res; 2011;39(16):7147-7160

Gaussin A, Modlich U, Bauche C, Niederlander NJ, Schambach A, Duros C, Artus A, Baum C, Cohen-Haguenauer O, Mermod N. CTF/NF1 transcription factors act as potent genetic insulators for integrating gene transfer vectors. Gene Ther; 2012;19(1):15-24

Gutsch R, Kandemir JD, Pietsch D, Cappello C, Meyer J, Simanowski K, Huber R, Brand K. CCAAT/enhancer-binding protein beta inhibits proliferation in monocytic cells by affecting the retinoblastoma protein/E2F/cyclin E pathway but is not directly required for macrophage morphology. J Biol Chem; 2011;286(26):22716-22729

Händel EM, Cathomen T. Zinc-finger nuclease based genome surgery: it's all about specificity. Curr Gene Ther; 2011;11(1):28-37

Händel EM, Gellhaus K, Khan K, Bednarski C, Cornu TI, Müller-Lerch F, Kotin RM, Heilbronn R, Cathomen T. Versatile and efficient genome editing in human cells by combining zinc-finger nucleases with AAV vectors. Hum Gene Ther; 2012;23(3):321-329

Heckl D, Wicke DC, Brugman MH, Meyer J, Schambach A, Büsche G, Ballmaier M, Baum C, Modlich U. Lentiviral gene transfer regenerates hematopoietic stem cells in a mouse model for Mpl-deficient aplastic anemia. Blood; 2011;117(14):3737-3747

Höher T, Wallace L, Khan K, Cathomen T, Reichelt J. Highly Efficient Zinc-Finger Nuclease-Mediated Disruption of an eGFP Transgene in Keratinocyte Stem Cells without Impairment of Stem Cell Properties. Stem Cell Rev; 2011;DOI: 10.1007/s12015-011-9313-z

Huelsmann PM, Hofmann AD, Knoepfel SA, Popp J, Rauch P, Di Giallonardo F, Danke C, Gueckel E, Schambach A, Wolff H, Metzner KJ, Berens C. A suicide gene approach using the human pro-apoptotic protein tBid inhibits HIV-1 replication. BMC Biotechnol; 2011;11:4

Huston MW, van Til NP, Visser TP, Arshad S, Brugman MH, Cattoglio C, Nowrouzi A, Li Y, Schambach A, Schmidt M, Baum C, von Kalle C, Mavilio F, Zhang F, Blundell MP, Thrasher AJ, Verstegen MM, Wagemaker G. Correction of Murine SCID-X1 by Lentiviral Gene Therapy Using a Codon-optimized IL2RG Gene and Minimal Pretransplant Conditioning. Mol Ther; 2011;19(10):1867-1877

Iacob R, Rüdrich U, Rothe M, Kirsch S, Maasoumy B, Narain N, Verfaillie CM, Sancho-Bru P, Iken M, Popescu I, Schambach A, Manns MP, Bock M. Induction of a mature hepatocyte phenotype in adult liver derived progenitor cells by ectopic expression of transcription factors. Stem Cell Res; 2011;6(3):251-261

Jaako P, Flygare J, Olsson K, Quere R, Ehinger M, Henson A, Ellis S, Schambach A, Baum C, Richter J, Larsson J, Bryder D, Karlsson S. Mice with ribosomal protein S19 deficiency develop bone marrow failure and symptoms like patients with Diamond-Blackfan anemia. Blood; 2011;118(23):6087-6096

Knippenberg S, Thau N, Schwabe K, Dengler R, Schambach A, Hass R, Petri S. Intraspinal Injection of Human Umbilical Cord Blood-Derived Cells Is Neuroprotective in a Transgenic Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Neurodegener Dis; 2011;DOI: 10.1159/000331327

Lachmann N, Jagielska J, Heckl D, Brennig S, Pfaff N, Maetzig T, Modlich U, Cantz T, Gentner B, Schambach A, Moritz T. MicroRNA-150-regulated vectors allow lymphocyte-sparing transgene expression in hematopoietic gene therapy. Gene Ther; 2011;DOI: 10.1038/gt.2011.148

Li W, Wang X, Fan W, Zhao P, Chan YC, Chen S, Zhang S, Guo X, Zhang Y, Li Y, Cai J, Qin D, Li X, Yang J, Peng T, Zychlinski D, Hoffmann D, Zhang R, Deng K, Ng KM, Menten B, Zhong M, Wu J, Li Z, Chen Y, Schambach A, Tse HF, Pei D, Esteban MA. Modeling abnormal early development with induced pluripotent stem cells from aneuploid syndromes. Hum Mol Genet; 2012;21(1):32-45

Maetzig T, Brugman MH, Bartels S, Heinz N, Kustikova OS, Modlich U, Li Z, Galla M, Schiedlmeier B, Schambach A, Baum C. Polyclonal fluctuation of lentiviral vector-transduced and expanded murine hematopoietic stem cells. Blood; 2011;117(11):3053-3064

Mussolino C, Morbitzer R, Lutge F, Dannemann N, Lahaye T, Cathomen T. A novel TALE nuclease scaffold enables high genome editing activity in combination with low toxicity. Nucleic Acids Res; 2011;39(21):9283-9293

Mussolino C, Sanges D, Marrocco E, Bonetti C, Di Vicino U, Marigo V, Auricchio A, Meroni G, Surace EM. Zinc-finger-based transcriptional repression of rhodopsin in a model of dominant retinitis pigmentosa. EMBO Mol Med; 2011;3(3):118-128

Osiak A, Radecke F, Guhl E, Radecke S, Dannemann N, Lütge F, Glage S, Rudolph C, Cantz T, Schwarz K, Heilbronn R, Cathomen T. Selection-independent generation of gene knockout mouse embryonic stem cells using zinc-finger nucleases. PLoS One; 2011;6(12):e28911

Pfaff N, Fiedler J, Holzmann A, Schambach A, Moritz T, Cantz T, Thum T. miRNA screening reveals a new miRNA family stimulating iPS cell generation via regulation of Meox2. EMBO Rep; 2011;12(11):1153-1159

Pfaff N, Lachmann N, Kohlscheen S, Sgodda M, Arauzo-Bravo MJ, Greber B, Kues WA, Glage S, Baum C, Niemann H, Schambach A, Cantz T, Moritz T. Efficient hematopoietic redifferentiation of induced pluripotent stem cells derived from primitive murine bone marrow cells. Stem Cells Dev; 2012;21(5):689-701

Pike-Overzet K, Rodijk M, Ng YY, Baert MR, Lagresle-Peyrou C, Schambach A, Zhang F, Hoeben RC, Hacein-Bey-Abina S, Lankester AC, Bredius RG, Driessen GJ, Thrasher AJ, Baum C, Cavazzana-Calvo M, van Dongen JJ, Staal FJ. Correction of murine Rag1 deficiency by self-inactivating lentiviral vector-mediated gene transfer. Leukemia; 2011;25(9):1471-1483

Pincha M, Salguero G, Wedekind D, Sundarasetty BS, Lin A, Kasahara N, Brugman MH, Jirmo AC, Modlich U, Gutzmer R, Büsche G, Ganser A, Stripecke R. Lentiviral vectors for induction of self-differentiation and conditional ablation of dendritic cells. Gene Ther; 2011;18(8):750-764

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

Rothe M, Rittelmeyer I, Iken M, Rüdrich U, Schambach A, Glage S, Manns MP, Baum C, Bock M, Ott M, Modlich U. Epidermal growth factor improves lentivirus vector gene transfer into primary mouse hepatocytes. Gene Ther; 2011;DOI: 10.1038/gt.2011.117.

Schierling B, Dannemann N, Gabsalilow L, Wende W, Cathomen T, Pingoud A. A novel zinc-finger nuclease platform with a sequence-specific cleavage module. Nucleic Acids Res; 2011;DOI: 10.1093/nar/gkr1112

Schott JW, Galla M, Godinho T, Baum C, Schambach A. Viral and Non-Viral Approaches for Transient Delivery of mRNA and Protein. Curr Gene Ther; 2011;11(5):382-398

Sharma AD, Narain N, Händel EM, Iken M, Singhal N, Cathomen T, Manns MP, Schöler HR, Ott M, Cantz T. MicroRNA-221 regulates FAS-induced fulminant liver failure. Hepatology; 2011;53(5):1651-1661

Shimizu Y, Sollu C, Meckler JF, Adriaenssens A, Zykovich A, Cathomen T, Segal DJ. Adding Fingers to an Engineered Zinc Finger Nuclease Can Reduce Activity. Biochemistry; 2011;50(22):5033-5041

Staal FJ, Baum C, Cowan C, Dzierzak E, Hacein-Bey-Abina S, Karlsson S, Lapidot T, Lemischka I, Mendez-Ferrer S, Mikkers H, Moore K, Moreno E, Mummery CL, Robin C, Suda T, Van Pel M, Vanden Brink G, Zwaginga JJ, Fibbe WE. Stem cell self-renewal: lessons from bone marrow, gut and iPS toward clinical applications. Leukemia; 2011;25(7):1095-1102

Tiemann U, Sgodda M, Warlich E, Ballmaier M, Schöler HR, Schambach A, Cantz T. Optimal reprogramming factor stoichiometry increases colony numbers and affects molecular characteristics of murine induced pluripotent stem cells. Cytometry A; 2011;79(6):426-435

van der Loo JC, Swaney WP, Grassman E, Terwilliger A, Higashimoto T, Schambach A, Baum C, Thrasher AJ, Williams DA, Nordling DL, Reeves L, Malik P. Scale-up and manufacturing of clinical-grade self-inactivating gamma-retroviral vectors by transient transfection. Gene Ther; 2012;19(3):246-254

Voelkel C, Galla M, Dannhauser PN, Maetzig T, Sodeik B, Schambach A, Baum C. Pseudotype-independent non-specific uptake of gammaretroviral and lentiviral particles in human cells. Hum Gene Ther; 2012;23(3):274-286

Warlich E, Kuehle J, Cantz T, Brugman MH, Maetzig T, Galla M, Filipczyk AA, Halle S, Klump H, Scholer HR, Baum C, Schroeder T, Schambach A. Lentiviral vector design and imaging approaches to visualize the early stages of cellular reprogramming. Mol Ther; 2011;19(4):782-789

Wu G, Liu N, Rittelmeyer I, Sharma AD, Sgodda M, Zaehres H, Bleidissel M, Greber B, Gentile L, Han DW, Rudolph C, Steinemann D, Schambach A, Ott M, Scholer HR, Cantz T. Generation of Healthy Mice from Gene-Corrected Disease-Specific Induced Pluripotent Stem Cells. PLoS Biol; 2011;9(7):e1001099

Zhang S, Chen S, Li W, Guo X, Zhao P, Xu J, Chen Y, Pan Q, Liu X, Zychlinski D, Lu H, Tortorella MD, Schambach A, Wang Y, Pei D, Esteban MA. Rescue of ATP7B function in hepatocyte-like cells from Wilson's disease induced pluripotent stem cells using gene therapy or the chaperone drug curcumin. Hum Mol Genet; 2011;20(16):3176-3187

Ziegelberger G, Baum C, Borkhardt A, Cobaleda C, Dasenbrock C, Dehos A, Grosche B, Hauer J, Hornhardt S, Jung T, Kammertoens T, Lagroye I, Lehrach H, Lightfoot T, Little MP, Rossig C, Sanchez-Garcia I, Schrappe M, Schuez J, Shalapour S, Slany R, Stanulla M, Weiss W. Research recommendations toward a better understanding of the causes of childhood leukemia. Blood Cancer Journal; 2011;1:e1

Übersichtsarbeiten

Baum C. Gene therapy for SCID-X1: focus on clinical data. Mol Ther; 2011;19(12):2103-2104

Baum C. Parachuting in the epigenome: the biology of gene vector insertion profiles in the context of clinical trials. EMBO Mol Med; 2011;3(2):75-77

Baum C, Modlich U, Göhring G, Schlegelberger B. Concise review: managing genotoxicity in the therapeutic modification of stem cells. Stem Cells; 2011;29(10):1479-1484

Büning H, Baum C. Progress on Application and Maintenance of Nonviral Vectors. Hum Gene Ther; 2011;22(7):787-788

Maetzig T, Galla M, Baum C, Schambach A. Gammaretroviral vectors: biology, technology and application. Viruses; 2011;3(6):677-713

Mussolino C, Cathomen T. On target? Tracing zinc-finger-nuclease specificity. Nat Methods; 2011;8(9):725-726

Rahman SH, Maeder ML, Joung JK, Cathomen T. Zinc-finger nucleases for somatic gene therapy: the next frontier. Hum Gene Ther; 2011;22(8):925-933

Turan S, Bode J. Site-specific recombinases: from tag-and-target-to tag-and-exchange-based genomic modifications. FASEB J; 2011;25(12):4088-4107

Turan S, Galla M, Ernst E, Qiao J, Voelkel C, Schiedlmeier B, Zehe C, Bode J. Recombinase-mediated cassette exchange (RMCE): traditional concepts and current challenges. J Mol Biol; 2011;407(2):193-221

Abstracts
2011 wurden 69 Abstracts publiziert.

Promotionen
Bartels, Stefan (Dr. rer. biol. hum.): Entwicklung einer integrierten Plattform für die Bestimmung und Analyse viraler Vektorintegrationen zur medizinischen Qualitätssicherung in der Gentherapie.

Händel, Eva-Maria (Dr. rer. nat.): Zinkfinger-Nuklease-vermittelte Genmodifikation: Verbesserung der Spezifität und Vektorisierung.

Heckl, Dirk (Dr. rer. nat.): Mpl expression in normal and pathologic hematopoiesis.

Şöllü, Cem (Dr. rer. nat.): Fortgeschrittene Genomeditierung mit Hilfe von designten autonomen Zinkfingernukleasen.

Turan, Sören (Dr. rer. nat.): Versatile extensions of the Flp-recombinase-mediated cassette exchange technology: RMCE multiplexing approaches meet the needs for predictable genome engineering.

Walter, Christine (Dr. rer. nat.): Retroviral protein transfer for transient cell modification.

Wolf, Susanne (Dr. rer. nat.): Synergism of ectopic oncogene expression and Suv39h1 deficiency in leukemogenesis.

Diplome
Wicker Maria (Dipl.Biochem): Entwicklung eines quantitativen Multiplexsystems zur Genexpressionsanalyse der STAT5 abhängigen Genregulation.

Master
Heckl, Dirk (M.Sc.): Analysis of a self-inactivating lentiviral vector induced B-cell leukemia and the role of vector induced alternative splicing.

Stipendien
Sharma, Neeti: Stipendium des Excellenzclusters REBIRTH im PhD-Programm Regenerative Sciences.

Kohlscheen, Saskia: HBRS Stipendium des Excellenzclusters REBIRTH im PhD-Programm Regenerative Sciences.

Dreyer, Anne-Kathrin: Stipendium des Excellenzclusters REBIRTH im PhD-Programm Regenerative Sciences (01.10.09 - 31.03.11).

Jamal Al-Zubi,: Stipendium des Excellenzclusters REBIRTH im PhD-Programm Regenerative Sciences (01.10.10 - 31.12.11).

Kafaitullah Khan: Stipendiat des DAAD (01.02.08 - 31.03.11).

Schwarzer, Adrian (Dr. med.): Forschungsstipendium der Deutschen José Carreras Leukämiestiftung.

Wissenschaftspreise
Schambach, Axel (Dr. med. PhD): Young Investigator Award, ESGCT

Sürth, Julia: Travel Award, ESGCT

Mussolino, Claudio (Dr. rer. nat.): Travel Grant der ASGCT

Mussolino, Claudio (Dr. rer. nat.): Präsentationspreis von PERSIST

Baum, Christopher (Prof. Dr. med.): Ulrike und Horst Köhler-Preis für Seltene Erkrankungen, zusammen mit Klein, Christoph (Prof. Dr.), von Kalle, Christoph (Prof. Dr.)

Weitere Tätigkeiten in der Forschung
Baum, Christopher (Prof. Dr. med.):Editorial Board von Leukemia, Molecular Therapy, Gene Therapy, Human Gene Therapy; Gutachter für Biotechnology Bioengineering, Blood, Cancer Cell, Gene Therapy, Human Gene Therapy, Molecular Biotechnology, Molecular Therapy, Nucleic Acids Research, PLoS One, Stem Cells and Development; Gutachter für DFG, Ethikkommission Berlin, Helmholtz Gemeinschaft, Leibniz Gemeinschaft, Eureopean Union, European Hematology Association, Association for International Cancer Research, ANIRA France, Genethon, Israel Science Foundation, Japan Prize, Universität Zürich; Gutachter für Masterarbeiten und Promotionen an der MHH und extern, auch international; Vorstandsmitglied der Europäischen und Amerikanischen Gentherapiegesellschaften; Mitglied des Beirats des Helmholtz Zentrums für Infektionsforschung, Braunschweig; Leiter des PhD Programms Regenerative Sciences der HBRS; Forschungsdekan der MHH.

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, Molecular Biology Reports, Annals of Hematology, Nature Protocols und als Gutachter in der Auswahlkommission der Studienstiftung des deutschen Volkes. Mitwirkung in Auswahlkommissionen der PhD Programme und Prüfungskommissionen.

Bode, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat.): Mitglied in den Advisory Boards von Regulon Inc. (seit 1997) 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 Ramen des PhD-Program 'Regenerative Sciences' (REBIRTH/HBRS). Masterarbeiten und Promotionen an der MHH und extern (TU Braunschweig, Universität Lausanne).

Schiedlmeier, Bernhard (Dr. rer. nat.): Gutachter bei Haematologica, Gutachter für Forschungsanträge des IFB-Tx (MHH); Mitglied des Management Committee der COST Action BM0805 (HOX & TALE Proteins in Development and Disease).

Meyer, Johann (Dr. rer. nat.): Co-Betreuer Monica Jara-Avaca (PhD Program in Regenerative Sciences).

Li, Zhixiong (PD Dr. med.): Editorial Board von Annals of Hematology und World Journal of Hematology, als Reviewer bei den Fachjournalen Eu J Cancer, als Co-Supervisor in den PhD Programmen der MHH

Modlich, Ute (Dr. med. vet. PhD): Gutachter bei den Fachjournalen Haematologica und Molecular Therapy; Gutachter für Anträge an

der Leuven Universität, Belgien; Kobetreuer für Studenten im HBRS PhD Programm.

Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.): im Editoral Board der Fachjournale Molecular Therapy und Human Gene Therapy; als Gutachter bei den Fachjournalen Current Gene Therapy, Genome Research, Human Gene Therapy, Journal of Gene Medicine, Nature Biotechnology, Nature Methods, Molecular Therapy, Nucleic Acids Research; als Gutachter bei Forschungsanträgen für Association Français contre les Myopathies (AFM), Deutsche Forschungsgemeinschaft, Jesse's Journey Foundation; als Gutachter bei Abstracts für Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie und Europäische Gesellschaft für Gen- und Zelltherapie.

Patente

Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Schambach, Axel (Dr. med. PhD); Sürth, Julia: USA Patentanmeldung, ASLV-Vektorsystem.

Klinik für Kardiologie und Angiologie

Direktor: Prof. Dr. Johann Bauersachs

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 Excellenzclusters REBIRTH verfolgt. Wir untersuchen die Funktion und Interaktion gewebsresidenter 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 Knochenmarkzelltherapie bei Patienten mit Herzinfarkt durch (BOOST2, DFG-gefördert).

2. Pathophysiologische Mechanismen der chronischen Herzmuskelschwäche
In transgenen Mausmodellen analysieren wir Signaltransduktionswege, die die Anpassungsprozesse des Herzen an physiologische (z.B. Schwangerschaft) und pathologische Belastungen (z.B. Herzinfarkt, Aortenstenose, kardiotoxische Chemotherapie) steuern. Unlängst konnten wir einen neuen Therapieansatz für Patientinnen 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 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 frühen 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

Mineralokortikoid-Rezeptor-Defizienz auf Kardiomyozyten verhindert Remodeling nach Myokardinfarkt

In verschiedenen klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung von Patienten mit chronischer systolischer Herzinsuffizienz wie auch der Herzinsuffizienz nach einem akuten Herzinfarkt mit Mineralokortikoid-Rezeptor (MR)-Antagonisten das Fortschreiten der Krankheit verzögert und die Mortalität senkt. Bisher erhielten Patienten diese jedoch frühestens vier Tage nach Infarkt und auch nur, wenn sie bereits Symptome einer Herzinsuffizienz aufwiesen.

In einer gemeinsamen Studie mit Würzburger und Heidelberger Kollegen gelang es uns nachzuweisen, dass eine MR-Defizienz in Kardiomyozyten direkt nach einem Myokardinfarkt vor einer Herzinsuffizienz schützen kann (Fraccarollo et al., Circulation 2011). Wir unterzogen eine Gruppe von Mäusen mit Kardiomyozyten-spezifischer Inaktivierung des MR-Gens und eine Gruppe von Kontrollmäusen einer Koronararterienligatur und beobachteten beide über einen Zeitraum von acht Wochen. Bereits sieben Tage nach dem Myokardinfarkt wiesen die Mäuse mit Defizienz des kardiomyozytären MR eine bessere Wundheilung und eine kompaktere Narbenbildung als die Kontrollmäuse auf. Ebenso war die Apoptose der Kardiomyozyten vermindert und es zeigte sich eine reduzierte linksventrikuläre Dilatation. Nach acht Wochen lebten noch 88 % der Mäuse mit Defizienz des kardiomyozytären MR und nur 61 % der Kontrollgruppe.

Die Studie verdeutlicht die Bedeutung des MR in Kardiomyozyten für das linksventrikuläre Remodeling und Linksherzversagen nach Myokardinfarkt. Die Kardiomyozyten-spezifische Ausschaltung des MR-Gens verbessert die Infarktheilung und verhindert progressive nachteilige kardiale Umbauprozesse sowie die kontraktile Dysfunktion, wobei sowohl frühe als auch späte positive Effekte bedeutsam sind: In der frühen Phase nach dem Myokardinfarkt wird die kardiomyozytäre Apoptose durch Kardiomyozyten-spezifische MR-Deletion verringert, die Narbenbildung verbessert und Infarktausdehnung vermindert. In der Spätphase nach Myokardinfarkt waren die kardiomyozytäre Hypertrophie, die reaktive Fibrose und der oxidative Stress im überlebenden linksventrikulären Myokard reduziert.

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass der klinische Nutzen einer MR-Blockade bei Patienten mit akuter oder chronischer ischämischer Herzinsuffizienz im Wesentlichen über einen Kardiomyozyten-spezifischen Mechanismus herbeigeführt wird. Weiterhin geben unsere Ergebnisse einen überzeugenden Hinweis darauf, dass positive Auswirkungen auf kardiale Heilung und Remodeling bei akutem Myokardinfarkt durch eine sofortige MR-Blockade erzielt werden können.

Bereits im Jahr 2008 hatten wir zeigen können, dass im Rattenmodell des Myokardinfarkts die sofortige Gabe des selektiven MR-Blockers Eplerenon die Heilungs- und Umbauprozesse nach einem akuten Myokardinfarkt verbessert und mit einer reduzierten linksventrikulären Dilatation bereits sieben Tage nach Myokardinfarkt einhergeht.

In einer auf den experimentellen Befunden aufbauenden, klinischen multizentrischen Studie (REMINDER), in die ca. 700 Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt ohne schon bestehende Herzinsuffizienz eingeschlossen werden, wird derzeit überprüft, ob eine Gabe von Eplerenon zusätzlich zur Standardtherapie innerhalb von 12 Stunden nach Infarkt zu einer Verbesserung der frühen Heilungsprozesse führen und die Morbidität und Mortalität reduzieren kann.

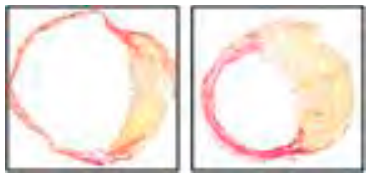


Abb. 1: (Abb.) Stärkeres Herz: Bei ausgeschalteten Mineralocorticoid-Rezeptoren (rechte Abbildung) führt die verbesserte Heilung nach Herzinfarkt zu einer weniger ausgedünnten Narbe als bei Kontroll-Tieren (links) und zu einer geringeren Erweiterung des Herzens.

Referenzen:
Fraccarollo, D., Berger, S., Galuppo, P., Kneitz, S., Hein, L., Schütz, G., Frantz, S., Ertl, G., Bauersachs, J. (2011). Deletion of cardiomyocyte mineralocorticoid receptor ameliorates adverse remodeling after myocardial infarction. Circulation 123, 400-408.

■ Projektleitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.); Förderung: German Heart Failure Network (TP 8)

Weitere Forschungsprojekte

A double-blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the safety and efficacy of early treatment with Eplerenone in patients with acute myocardial infarction (REMINDER)
■ Projektleitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Effects of Rho kinase inhibition on infarct healing and endothelial progenitor cells after coronary artery ligation
■ Projektleitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Pentaerythrityl tetranitrate (PETN) after experimental myocardial infarction: Effect on left ventricular healing and remodeling, oxidative stress and molecular alterations including microRNA signature
■ Projektleitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Platelet activation and vascular dysfunction in congestive heart failure. Therapeutic value of the novel oral factor X antagonist rivaroxaban
■ Projektleitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Mechanisms of improved early healing after experimental myocardial infarction by immediate Eplerenone treatment - focus on mobilization and accumulation of monocyte subsets and microRNAs
■ Projektleitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

AGILITY: Aliskiren usage improves arterial endothelial dysfunction in coronary artery disease patients
■ Projektleitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Vorbereitung eines neuen SFB/Transregio
■ Projektleitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. med.), HTTG-Chirurgie; Förderung: Nds. MWK, VW VORAB (ZN2683)

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

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

Funktionelle Rolle der MK2 bei der alterungsbedingten endothelialen und kardialen Dysfunktion
■ Projektleitung: Bavendiek, Udo (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Cardiogoniometry zur Ischämiediagnostik im Vergleich zum Kardio-MR
■ Projektleitung: Bavendiek, Udo (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Rolle der MK2 in der postnatalen Arteriogenese
■ Projektleitung: Bavendiek, Udo (PD Dr. med.); Limbourg, Florian (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Ist die Cystatin-C-Clearance geeigneter zur Abschätzung erhöhter Creatininwerte unter Dronedaron-einnahme als die Creatinin-Clearance?
■ Projektleitung: Duncker, David (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 Regulations-mechanismen und Identifizierung kardioprotektiver Faktoren
■ Projektleitung: Heineke, Jörg (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Molkentin, Jeff (Prof. Dr.), Cincinnati Children's Hospital, USA; Potter, Steve (Prof. Dr.), Cincinnati Children's Hospital, USA; Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.), MHH; Förderung: DFG, KFO 136, He 3658/3-1

Die Bedeutung von GATA Faktoren für die myokardiale Regeneration
■ Projektleitung: Heineke, Jörg (PD Dr. med.); Förderung: DFG, Rebirth, Junior Research Group Cardiovascular Cell Therapy

Kardiale Kachexie - Bedeutung von Myostatin als Biomarker und Identifizierung neuer krankheits-spezifischer Mediatoren aus dem Skelettmuskel
■ Projektleitung: Heineke, Jörg (PD Dr. med.); Förderung: Deutsche Stiftung für Herzforschung; Projekt: F/40/10

Die Rolle von miRNAs in der Pathophysiologie der kardialen Kachexie

■ Projektleitung: Haghikia Arash (Dr. med).); Projektmentor: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: MHH: HILF

Analyse von protektiven Mechanismen zum Schutz des Myokards by cardiotoxischer Chemotherapie in der Krebstherapie

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: Fondation Leduq

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.), Zelluläre Chemie; 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.), Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF/DFG Joint Programme "Clinical Trials" Full Application No. 16

Bedeutung von microRNAs als Biomarker und therapeutische Targets der PPCM

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: Fondation Leducq

Bedeutung der atypischen Proteinkinasen C für postnatales Wachstum und Hypertrophie des Herzens

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: DFG

Bedeutung von Sialinsäure-modifizierenden Enzyme in der Pathophysiologie des Myokardinfarktes

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: Fondation Leducq

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. FAST-PVI Studie
- 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

Lumax 740 PME/Masterstudie
■ Projektleitung: Klein, Gunnar (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Monitor-ICD: Homemonitoring bei ICD-Patienten
■ Projektleitung: Klein, Gunnar (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Multicenter Automatic Defibrillator Implantation trial: Reduce Inappropriate Therapy (MADIT-RIT)
■ Projektleitung: Klein, Gunnar (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Clinical Evaluation of the Sonr atrial lead in paradymRF Device ITSY05
■ Projektleitung: Klein, Gunnar (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Insight(XT): Indications for Diagnosis, Arrhythmia and Monitoring of RevealXT
■ 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.), 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 Gewebebiologie 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 Gefäßsystem 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

Unterschiedliche Effekte von Makrophagen-Subsets auf vaskuläre Regenerationsprozesse: Die Rolle von Autotaxin in postnataler Arteriogenese
■ Projektleitung: Napp, L. Christian (Dr. med.); Förderung: MHH: HiLF

Internationales Takotsubo-Register
■ Projektleitung: Napp, L. Christian (Dr. med.), Studienleitung: C. Templin (PD Dr. med.)/T. Lüscher (Prof. Dr. med.), Universitätsspital Zürich

Effektivität und Sicherheit von Kryoballonablation versus bipolarer phasenverschobener Radiorequenzenergie bei Ablation von paroxysmalem Vorhofflimmern

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD 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 (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Rivaroxaban bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. ATLAS-TIMI-51-Studie

■ Projektleitung: Schäfer, Andreas (PD 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: Schäfer, Andreas (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Langzeitbeobachtung von Behandlung mit Gerinnungshemmern nach akutem Koronarsyndrom (EPICOR)

■ Projektleitung: Schäfer, Andreas (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie zum Einsatz von Darapladib bei akutem Koronarsyndrom (Solid-TIMI-52).

■ Projektleitung: Schäfer, Andreas (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Vergleich zwischen der Anwendung von Prasugrel zum Zeitpunkt einer perkutanen Koronarintervention (PCI) und der Anwendung als Vorbehandlung zum Zeitpunkt der Diagnose bei Patienten mit Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (ACCOAST)

■ Projektleitung: Schäfer, Andreas (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Eine 30-tägige, internationale, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-IV Studie mit parallelen Gruppen zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer vor der Krankenhauseinweisung im Vergleich zu einer im Krankenhaus begonnenen Therapie mit Ticagrelor bei STEMI Patienten mit geplanter PCI (ATLANTIC)

■ Projektleitung: Schäfer, Andreas (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Evaluierung realer klinischer Anwendungsergebnisse des Koronarstentsystems PROMUS™ Element™ in der routinemäßigen klinischen Anwendung an einem unselektierten Patientenkollektiv (PE-Prove)

■ Projektleitung: Schäfer, Andreas (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

ACCESS-EUROPA Anwendungsbeobachtung interventionelle Mitralklappenrekonstruktion (MitraClip-System)

■ Projektleitung: Schaefer, Arnd (Prof. 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

Adalimumab in atherosclerosis: Targeting myeloid cells as the intersection between RA-progression and atherosclerotic plaque development

■ Projektleitung: Schieffer, Bernhard (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

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: MHH: HiLF

Einsatz von bioaktiven, selbst-montierenden Nanofibers in der vaskulären Regeneration ischämischer Gewebe

■ Projektleitung: Tongers, Jörn (Dr. med.); Kooperationspartner: Losordo, Douglas W. (Prof. Dr.), Feinberg Cardiovascular Research Institute; Stupp, Samuel I. (Prof. Dr.), Institute for BioNanotechnology in Medicine, Northwestern University, Chicago; Förderung: Ernest-Solvay Stiftung

Integration of the Hemeoxygenase-1 System into Specifically Designed Biomaterials for Therapeutic Applications in Ischemic Cardiovascular Disease

■ Projektleitung: Tongers, Jörn (Dr. med.), Losordo, Douglas W. (Prof. Dr.), Feinberg Cardiovascular Research Institute; Kooperationspartner: Shea, Lonnie (Prof.), Institute for BioNanotechnology in Medicine, Northwestern University, Chicago; Förderung: Baxter-Northwestern Alliance

Therapeutische Bionanomaterialien für die Reparatur von ischämischem Gewebe

■ Projektleitung: Tongers, Jörn (Dr. med.); Förderung: KFO 136

Rolle des Multidrug Resistance Associated Protein 1 (MRP1) für die Endothelfunktion bei Diabetes

■ Projektleitung: Widder, Julian (PD Dr. med.); Förderung: DFG WI 2110/2-1

Rolle von Fibroblast Growth Factor 9 und Dickkopf Homolog 1 für Anpassungsvorgänge nach Myokardinfarkt

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, KFO136, Wo 552/5-1

Rolle von Growth-Differentiation Factor-15 und TAB1 nach Myokardinfarkt: Upstream-Regulatoren, Interaktionspartner und Downstream-Targets

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, SFB 566, Teilprojekt B14

GDF-15 als Biomarker bei kardiovaskulären Erkrankungen und Definition möglicher Indikationsgebiete

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, BioChancePlus

Entwicklung eines GDF-15 Assays

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Adaptive and Maladaptive Signaling in Cardiac Growth and Regeneration: Transcriptional circuits for cardiac adaptation

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: Fondation Leducq

BOOST II Klinische Studie

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Drexler, Helmut (Prof. Dr. med., †), Klinik für Kardiologie und Angiologie; Förderung: DFG, Dr 148/13-1

Effects of CXCR4+ Cell Mobilization in a Mouse Model of Myocardial Infarction

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Biomarkers for Enhanced Risk Assessment in Acute Coronary Syndrome: a Prospective Registry

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Characterization of biomarkers in cardiovascular risk

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Iron homeostasis in ischemic heart disease

■ Projektleitung: Kempf, Tibor (PD Dr. med.) und Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Chevion, Mordechai (Prof. Dr.), The Hebrew University of Jerusalem; Förderung: German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development

Originalpublikationen

Endorsed by the European Society of Gynecology (ESG) the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) and the German Society for Gender Medicine (DGesGM), Authors/Task Force Members, Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JS, Gohlke-Baerwolf C, Gorenek B, Iung B, Kirby M, Maas AH, Morais J, Nihoyannopoulos P, Pieper PG, Presbitero P, Roos-Hesselink JW, Schaufelberger M, Seeland U, Torracca L, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Bax J, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Document Reviewers, Baumgartner H, Deaton C, Aguiar C, Al-Attar N, Garcia AA, Antoniou A, Coman I, Elkayam U, Gomez-Sanchez MA, Gotcheva N, Hilfiker-Kleiner D, Kiss RG, Kitsiou A, Konings KT, Lip GY, Manolis A, Mebaaza A, Mintale I, Morice MC, Mulder BJ, Pasquet A, Price S, Priori SG, Salvador MJ, Shotan A, Silversides CK, Skouby SO, Stein JI, Tornos P, Vejlstrup N, Walker F, Warnes C. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J; 2011;32(24):3147-3197

Bock AJ, Stavnes HT, Kempf T, Trope CG, Berner A, Davidson B, Staff AC. Expression and clinical role of growth differentiation factor-15 in ovarian carcinoma effusions. Int J Gynecol Cancer; 2010;20(9):1448-1455

Bonaca MP, Morrow DA, Braunwald E, Cannon CP, Jiang S, Breher S, Sabatine MS, Kempf T, Wallentin L, Wollert KC. Growth differentiation factor-15 and risk of recurrent events in patients stabilized after acute coronary syndrome: observations from PROVE IT-TIMI 22. Arterioscler Thromb Vasc Biol; 2011;31(1):203-210

Brachmann J, Böhm M, Rybak K, Klein G, Butter C, Klemm H, Schomburg R, Siebermair J, Israel C, Sinha AM, Drexler H, OptiLink HF Study Executive Board and Investigators. Fluid status monitoring with a wireless network to reduce cardiovascular-related hospitalizations and mortality in heart failure: rationale and design of the OptiLink HF Study (Optimization of Heart Failure Management using OptiVol Fluid Status Monitoring and CareLink). Eur J Heart Fail; 2011;13(7):796-804

Celik S, Giannitsis E, Wollert KC, Schwobel K, Lossnitzer D, Hilbel T, Lehrke S, Zdunek D, Hess A, Januzzi JL, Katus HA. Cardiac troponin T concentrations above the 99th percentile value as measured by a new high-sensitivity assay predict long-term prognosis in patients with acute coronary syndromes undergoing routine early invasive strategy. Clin Res Cardiol; 2011;100(12):1077-1085

Echtermeyer F, Harendza T, Hubrich S, Lorenz A, Herzog C, Mueller M, Schmitz M, Grund A, Larmann J, Stypmann J, Schieffer B, Lichtinghagen R, Hilfiker-Kleiner D, Wollert KC, Heineke J, Theilmeier G. Syndecan-4 signalling inhibits apoptosis and controls NFAT activity during myocardial damage and remodelling. Cardiovasc Res; 2011;92(1):123-131

Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, de Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD, Avkiran M, de Azambuja E, Balligand JL, Brutsaert DL, Condorelli G, Hansen A, Heymans S, Hill JA, Hirsch E, Hilfiker-Kleiner D, Janssens S, de Jong S, Neubauer G, Pieske B, Ponikowski P, Pirmohamed M, Rauchhaus M, Sawyer D, Sugden PH, Wojta J, Zannad F, Shah AM. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail; 2011;13(1):1-10

Fischer D, Gardiwal A, Haentjes J, Klein G, Meyer GP, Drexler H, Hausmann D, Schaefer A. Sustained risk of recurrent thromboembolic events in patients with patent foramen ovale and paradoxical embolism: long-term follow-up over more than 15 years. Clin Res Cardiol; 2012;101(4):297-303

Fraccarollo D, Berger S, Galuppo P, Kneitz S, Hein L, Schütz G, Frantz S, Ertl G, Bauersachs J. Deletion of cardiomyocyte mineralocorticoid receptor ameliorates adverse remodeling after myocardial infarction. Circulation; 2011;123(4):400-408

Görler H, Ono M, Thies A, Lunkewitz E, Westhoff-Bleck M, Haverich A, Breymann T, Boethig D. Long-term morbidity and quality of life after surgical repair of transposition of the great arteries: atrial versus arterial switch operation. Interact Cardiovasc Thorac Surg; 2011;12(4):569-574

Hermann M, Fischer D, Hoffmann MM, Gasser T, Quitzau K, Meinertz T, Münzel T, Lüscher TF. CRP and CD14 polymorphisms correlate with coronary plaque volume in patients with coronary artery disease - IVUS substudy of the ENCORE trials. Atherosclerosis; 2012;220(1):172-176

Hoch M, Fischer P, Stapel B, Missol-Kolka E, Sekkali B, Scherr M, Favret F, Braun T, Eder M, Schuster-Gossler K, Gossler A, Hilfiker A, Balligand JL, Drexler H, Hilfiker-Kleiner D. Erythropoietin preserves the endothelial differentiation capacity of cardiac progenitor cells and reduces heart failure during anticancer therapies. Cell Stem Cell; 2011;9(2):131-143

Hofmann U, Bonz A, Frantz S, Hu K, Waller C, Roemer K, Wolf J, Gattenlöhner S, Bauersachs J, Ertl G. A Collagen alpha2(I) Mutation Impairs Healing after Experimental Myocardial Infarction. Am J Pathol; 2012;180(1):113-122

Hohmann D, Bertram H, Schieffer B, Wessel A. Acute myocardial infarction in a 16-year-old girl caused by infective endocarditis of a bicuspid aortic valve. Pediatr Cardiol; 2011;32(4):534-535

Horstkotte J, Perisic T, Schneider M, Lange P, Schroeder M, Kiermayer C, Hinkel R, Ziegler T, Mandal PK, David R, Schulz S, Schmitt S, Widder J, Sinowatz F, Becker BF, Bauersachs J, Naebauer M, Franz WM, Jeremias I, Brielmeier M, Zischka H, Conrad M, Kupatt C. Mitochondrial thioredoxin reductase is essential for early postischemic myocardial protection. Circulation; 2011;124(25):2892-2902

Kempf T, Zarbock A, Widera C, Butz S, Stadtmann A, Rossaint J, Bolomini-Vittori M, Korf-Klingebiel M, Napp LC, Hansen B, Kanwischer A, Bavendiek U, Beutel G, Hapke M, Sauer MG, Laudanna C, Hogg N, Vestweber D, Wollert KC. GDF-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice. Nat Med; 2011;17(5):581-588

Kiyan Y, Limbourg A, Kiyan R, Tkachuk S, Limbourg FP, Ovsianikov A, Chichkov BN, Haller H, Dumler I. Urokinase Receptor Associates With Myocardin to Control Vascular Smooth Muscle Cells Phenotype in Vascular Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol; 2012;32(1):110-122

Klok FA, Surie S, Kempf T, Eikenboom J, van Straalen JP, van Kralingen KW, van Dijk AP, Vliegen HW, Bresser P, Wollert KC, Huisman MV. A simple non-invasive diagnostic algorithm for ruling out chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. Thromb Res; 2011;128(1):21-26

Knoll R, Iaccarino G, Tarone G, Hilfiker-Kleiner D, Bauersachs J, Leite-Moreira AF, Sugden PH, Balligand JL. Towards a re-definition of ‚cardiac hypertrophy' through a rational characterization of left ventricular phenotypes: a position paper of the Working Group ‚Myocardial Function' of the ESC. Eur J Heart Fail; 2011;13(8):811-819

Korf-Klingebiel M, Kempf T, Schluter KD, Willenbockel C, Brod T, Heineke J, Schmidt VJ, Jantzen F, Brandes RP, Sugden PH, Drexler H, Molkentin JD, Wollert KC. Conditional transgenic expression of fibroblast growth factor 9 in the adult mouse heart reduces heart failure mortality after myocardial infarction. Circulation; 2011;123(5):504-514

Labidi S, Hilfiker-Kleiner D, Klein G. Left bundle branch block during pregnancy as a sign of imminent peripartum cardiomyopathy. Eur Heart J; 2011;32(9):1076

Li L, Mühlfeld C, Niemann B, Pan R, Li R, Hilfiker-Kleiner D, Chen Y, Rohrbach S. Mitochondrial biogenesis and PGC-1alpha deacetylation by chronic treadmill exercise: differential response in cardiac and skeletal muscle. Basic Res Cardiol; 2011;106(6):1221-1234

Lother A, Berger S, Gilsbach R, Rösner S, Ecke A, Barreto F, Bauersachs J, Schütz G, Hein L. Ablation of mineralocorticoid receptors in myocytes but not in fibroblasts preserves cardiac function. Hypertension; 2011;57(4):746-754

Luchtefeld M, Preuss C, Rühle F, Bogalle EP, Sietmann A, Figura S, Müller W, Grote K, Schieffer B, Stoll M. Gp130-dependent release of acute phase proteins is linked to the activation of innate immune signaling pathways. PLoS One; 2011;6(5):e19427

Nickel N, Jonigk D, Kempf T, Bockmeyer CL, Maegel L, Rische J, Laenger F, Lehmann U, Sauer C, Greer M, Welte T, Hoeper MM, Golpon HA. GDF-15 is abundantly expressed in plexiform lesions in patients with pulmonary arterial hypertension and affects proliferation and apoptosis of pulmonary endothelial cells. Respir Res; 2011;12:62

Pichlmaier M, Knigina L, Kutschka I, Bara C, Oswald H, Klein G, Bisdas T, Haverich A. Complete removal as a routine treatment for any cardiovascular implantable electronic device-associated infection. J Thorac Cardiovasc Surg; 2011;142(6):1482-1490

Pischke S, Wursthorn K, Hadem J, Schmidt S, Heiringhoff Heinz K, Helfritz F, Strassburg CP, Lobers J, Zender L, Tutarel O, Wedemeyer J, Manns MP, Wedemeyer H, Rifai K, Gebel M. Liver transplantation: A new risk factor for intestinal intussusceptions. Ann Hepatol; 2011;10(1):38-42

Roentgen P, Fischer D, Schieffer B, Klein G. Cardiac magnetic resonance imaging for differentiating new-onset right-sided heart failure. Circulation; 2011;123(13):1451-1453

Rokutan H, Suckow C, von Haehling S, Strassburg S, Bockmeyer B, Doehner W, Waller C, Bauersachs J, von Websky K, Hocher B, Anker SD, Springer J. Furosemide induces mortality in a rat model of chronic heart failure. Int J Cardiol; 2011;DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.03.005

Roncalli J, Renault MA, Tongers J, Misener S, Thorne T, Kamide C, Jujo K, Tanaka T, Ii M, Klyachko E, Losordo DW. Sonic hedgehog-induced functional recovery after myocardial infarction is enhanced by AMD3100-mediated progenitor-cell mobilization. J Am Coll Cardiol; 2011;57(24):2444-2452

Schäfer A, Flierl U, Kössler J, Seydelmann N, Kobsar A, Söork S, Bauersachs J. Early determination of clopidogrel responsiveness by platelet reactivity indexidentifies patients at risk for cardiovascular events after myocardial infarction. Thromb Haemost; 2011;106(1):141-148

Schäfer A, Fraccarollo D, Pförtsch S, Loch E, Neuser J, Vogt C, Bauersachs J. Clopidogrel improves endothelial function and NO bioavailability by sensitizing adenylyl cyclase in rats with congestive heart failure. Basic Res Cardiol; 2011;106(3):485-494

Schledzewski K, Geraud C, Arnold B, Wang S, Grone HJ, Kempf T, Wollert KC, Straub BK, Schirmacher P, Demory A, Schonhaber H, Gratchev A, Dietz L, Thierse HJ, Kzhyshkowska J, Goerdt S. Deficiency of liver sinusoidal scavenger receptors stabilin-1 and -2 in mice causes glomerulofibrotic nephropathy via impaired hepatic clearance of noxious blood factors. J Clin Invest; 2011;121(2):703-714

Schuett H, Oestreich R, Waetzig GH, Annema W, Luchtefeld M, Hillmer A, Bavendiek U, von Felden J, Divchev D, Kempf T, Wollert KC, Seegert D, Rose-John S, Tietge UJ, Schieffer B, Grote K. Trans-signaling of Interleukin-6 Crucially Contributes to Atherosclerosis in Mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol; 2012;32(2):281-290

Sonnenschein K, Horvath T, Mueller M, Markowski A, Siegmund T, Jacob C, Drexler H, Landmesser U. Exercise training improves in vivo endothelial repair capacity of early endothelial progenitor cells in subjects with metabolic syndrome. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil; 2011;18(3):406-414

Sorrentino SA, Doerries C, Manes C, Speer T, Dessy C, Lobysheva I, Mohmand W, Akbar R, Bahlmann F, Besler C, Schaefer A, Hilfiker-Kleiner D, Lüscher TF, Balligand JL, Drexler H, Landmesser U. Nebivolol exerts beneficial effects on endothelial function, early endothelial progenitor cells, myocardial neovascularization, and left ventricular dysfunction early after myocardial infarction beyond conventional beta1-blockade. J Am Coll Cardiol; 2011;57(5):601-611

Staff AC, Trovik J, Eriksson AG, Wik E, Wollert KC, Kempf T, Salvesen HB. Elevated plasma growth differentiation factor-15 correlates with lymph node metastases and poor survival in endometrial cancer. Clin Cancer Res; 2011;17(14):4825-4833

Thum T, Chau N, Bhat B, Gupta SK, Linsley PS, Bauersachs J, Engelhardt S. Comparison of different miR-21 inhibitor chemistries in a cardiac disease model. J Clin Invest; 2011;121(2):461-2; author reply 462-3

Tutarel O, Dangwal S, Bretthauer J, Westhoff-Bleck M, Roentgen P, Anker SD, Bauersachs J, Thum T. Circulating miR-423_5p fails as a biomarker for systemic ventricular function in adults after atrial repair for transposition of the great arteries. Int J Cardiol; 2011;DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.11.082

Waehre A, Halvorsen B, Yndestad A, Husberg C, Sjaastad I, Nygard S, Dahl CP, Ahmed MS, Finsen AV, Reims H, Louch WE, Hilfiker-Kleiner D, Vinge LE, Roald B, Attramadal H, Lipp M, Gullestad L, Aukrust P, Christensen G. Lack of chemokine signaling through CXCR5 causes increased mortality, ventricular dilatation and deranged matrix during cardiac pressure overload. PLoS One; 2011;6(4):e18668

Webber MJ, Tongers J, Newcomb CJ, Marquardt KT, Bauersachs J, Losordo DW, Stupp SI. Supramolecular nanostructures that mimic VEGF as a strategy for ischemic tissue repair. Proc Natl Acad Sci U S A; 2011;108(33):13438-13443

Wendt H, Hillmer A, Reimers K, Kuhbier JW, Schäfer-Nolte F, Allmeling C, Kasper C, Vogt PM. Artificial skin - culturing of different skin cell lines for generating an artificial skin substitute on cross-weaved spider silk fibres. PLoS One; 2011;6(7):e21833

Widera C, Gupta SK, Lorenzen JM, Bang C, Bauersachs J, Bethmann K, Kempf T, Wollert KC, Thum T. Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome. J Mol Cell Cardiol; 2011;51(5):872-875

Worthmann H, Kempf T, Widera C, Tryc AB, Goldbecker A, Ma YT, Deb M, Tountopoulou A, Lambrecht J, Heeren M, Lichtinghagen R, Wollert KC, Weissenborn K. Growth Differentiation Factor 15 Plasma Levels and Outcome after Ischemic Stroke. Cerebrovasc Dis; 2011;32(1):72-78

Zwadlo C, Meyer GP, Schieffer B, Westhoff-Bleck M. Anomalous Intramural Course of Coronary Arteries in Congenital Heart Disease-Three Case Reports and Review of the Literature. Congenit Heart Dis; 2011;DOI: 10.1111/j.1747-0803.2011.00572.x

Übersichtsarbeiten

Bauersachs J, Thum T. Biogenesis and regulation of cardiovascular microRNAs. Circ Res; 2011;109(3):334-347

Breitbart A, Auger-Messier M, Molkentin JD, Heineke J. Myostatin from the heart: local and systemic actions in cardiac failure and muscle wasting. Am J Physiol Heart Circ Physiol; 2011;300(6):H1973-82

Grote K, Schütt H, Schieffer B. Toll-like receptors in angiogenesis. ScientificWorldJournal; 2011;11:981-991

Gustafsson F, Azizi M, Bauersachs J, Jaisser F, Rossignol P. Targeting the aldosterone pathway in cardiovascular disease. Fundam Clin Pharmacol; 2012;26(1):135-145

Heineke J, Ritter O. Cardiomyocyte calcineurin signaling in subcellular domains: From the sarcolemma to the nucleus and beyond. J Mol Cell Cardiol; 2012;52(1):62-73

Tongers J, Losordo DW, Landmesser U. Stem and progenitor cell-based therapy in ischaemic heart disease: promise, uncertainties, and challenges. Eur Heart J; 2011;32(10):1197-1206

Buchbeiträge, Monografien

Frantz S, Bauersachs J, Ertl G. Symposium Cardivascular Healing V. 30 Jahre interdisziplinäre Herzinsuffizienzforschung in Würzburg. Von der Basiswissenschaft zum Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz in Würzburg. In: Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina[Hrsg.]: Leopoldina-Jahrbuch 2010. Stuttgart: Wiss.-Verl.-Ges., 2011. S. 371-374

Napp C, Limbourg FP. Chapter 3. Notch Signaling in Arteries: From Embryonic Development to Postnatal Homeostasis and Growth. In: Deindl Elisabeth[Hrsg.]: Arteriogenesis - Molecular Regulation, Pathophysiology and Therapeutics I. Aachen: Shaker-Verl., 2011. S. 39-65

Wollert K. Bone marrow cell therapy after myocardial infarction: what have we learned from the clinical trials and where are we going? In: Cohen Ira S, Gaudette Glenn R[Hrsg.]: Regenerating the Heart. Totowa, NJ: Humana Press, 2011. S. 111-129 (Stem Cell Biology and Regenerative Medicine)

Wollert KC, Bethmann K, Drexler H. Cell-Based Therapies and Tissue Engineering in Heart Failure. In: Mann DL[Hrsg.]: Heart Failure: A Companion to Braunwald´s Heart Disease, (USA). 2. Ed.Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010. S. 742-752

Abstracts
2011 wurden 46 Abstracts publiziert.

Habilitationen
Heineke, Jörg (PD Dr. med.): Untersuchungen zur funktionellen Bedeutung der Phosphatase Calcineurin bei der Entwicklung einer kardialen Hypertrophie und der Entstehung einer chronischen Herzinsuffizienz.

Oswald, Hanno Heinz Helmut (PD Dr. med.): Katheterablation von paroxysmalem Vorhofflimmern mit Kryoablation.

Promotionen
Gagalick, Andreas (Dr. med.): Einfluss des CCR7 knock-outs auf die Ausbildung einer Atherosklerose im Mausmodell.

Haentjes, Jonas Carl Paul Maria (Dr. med.): Langzeitverlauf von Patienten mit paradoxer Thrombembolie und persistierendem Foramen ovale.

Knapp, Julia-Marie (Dr. med.): Die Rolle der Hämoxygenase in der Regeneration nach kritischer Hinterlaufischämie in der Maus.

Ludwig, Andreas (Dr. med.): Einfluß der ventrikulären Schrittmacherstimulation auf die Inzidenz von ventrikulären Tachykardieepisoden und klinischen Ereignissen bei Trägern von implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren.

Meyer, Martin Heiner Ulrich (Dr. med.): Endotheliale Effekte von HDL-Cholesterin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und metabolischem Syndrom im Vergleich zu gesunden Probanden: Effekt einer Therapie mit Niacin.

Oestreich, René (Dr. med.): Inhibition des IL-6 Transsignalings: innovative Therapieansätze zur Prävention atherosklerotischer Gefäßerkrankungen.

Steenken, Nora Katharina (Dr. med.): Charakterisierung der Endothelfunktion und endothelialer Reparaturkapazität endothelialer Progenitorzellen in vivo bei Patienten mit Prähypertonie und Hypertonie im Vergleich zu gesunden Probanden.

Widera, Christian (Dr. med.): GDF-15 vermittelt über anti-inflammatorische Eigenschaften protektive Effekte auf das Überleben nach Herzinfarkt.

Stipendien
Hoch, M.: Travel grant for CBCS/ESC Summer School on Cardiovascular Sciences „From Basic Mechanisms to Clinical Application"

Marquardt, K.-T.: Academic Year, Biomedical Exchange Program; Klaus Muhrmann Studienförderwerk, Stiftung der Deutschen Wirtschaft

Menon, A.: REBIRTH PhD-Programm Regenerative Sciences

Napp, L. C.(Dr. med.): HiLF-Stipendium „Divergent effects of macrophage subsets on vascular regeneration - role of autotoxin in postnatal arteriogenesis"

Stapel, B.: Travel grant for CBCS/ESC Summer School on Cardiovascular Sciences „From Basic Mechanisms to Clinical Application"

Tongers, J. (Dr. med.): Reisestipendium, Nachwuchsförderprogramm Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Grundlagen der Herz-Kreislauf-Forschung.

Wissenschaftspreise
Grote, K. (PD Dr. rer. nat.): Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Angiologie und Gefäßmedizin.

Haghikia, A. (Dr. med.): Wissenschaftspreis (3. Platz) der Segnitz-Ackermann-Stiftung.

Kempf, T. (PD Dr. med.): Ernst Eickhoff Preis.

Napp, L.C. (Dr. med.): Rudi Busse Young Investigator Award for Experimental Cardiology, 1st Place.

Schieffer, B. (Prof. Dr. med.): W. H. Hauss-Preis, Deutsche Gesellschaft für Atheroskleroseforschung.

Auszeichnung
Tongers, J. (Dr. med.): International Mentoring Travel Award, American Heart Association.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung
Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.): Mitglied im Fachkollegium Medizin, Kardiologie/Angiologie der DFG. Editorial Member bei Hypertension, Cardiovascular Research, Clinical Research in Cardiology, Basic Research in Cardiology und 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, Netherlands Organisation for Scientific Research (NWO), Netherlands.

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 (PD Dr. med.): Fachgutachter für Journal of American College of Cardiology, Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular

Biology, Basic Research in Cardiology, Journal of Molecular and Cellular Cardiology, Journal of Biological Chemistry, Molecular and Cellular Biology, Journal of Applied Physiology, European Heart Journal, European Journal of Heart Failure, Circulation, The Netherlands Organisation for Health Research and Development, Medical Research Council (UK). Mitglied der Arbeitsgruppe „Genetik und Molekularbiologie kardiovaskulärer Erkrankungen" der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Mitglied der American Heart Association und des „Council on Basic Cardiovascular Sciences". Mitglied der "Working group on myocardial function" der European Society of Cardiology.

Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.): Editorial Board Member bei Basic Research of Cardiology und bei Frontiers Review. Fachgutachterin 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 für 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 Vaskuläre 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 Reseach, 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.

Napp, L. Christian (Dr. med.): Fachgutachter für Angiogenesis, Heart. Mitglied der Arbeitsgruppen Vaskuläre Biologie (AG 4), Genetik und Molekularbiologie kardiovaskulärer Erkrankungen (AG 8), Stammzellen (AG 31) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie.

Oswald, Hanno (PD Dr. med.): Fachgutachter für Pacing and Clinical Electrophysiology (PACE), Journal for Interventional Cardiology, Indian Pacing and Electrophysiology Journal (IPEJ), Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery.

Schäfer, Andreas (PD Dr. med.): Fachgutachter für Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Circulation, Cardiovascular Research, Catheterization & Cardiovascular Intervention, European Journal of Pharmacology,Journal of Thrombis and Haemostasis, Journal of Thrombosis and Thrombolysis, Pharmacological Research, PLoS one, Thrombosis Research, Thrombosis & Haemostasis, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, American Heart Association. Academic Editor von PLoS one. Mitglied der Working Group Thrombosis, European Society of Cardiology, Mitglied der Arbeitsgruppe Kardiovaskuläre Hämostase und antithrombotische Therapie, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung.

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 American Heart Association, Basic Research in Cardiology, Circulation Research, European Heart Journal, Journal of Cardiovascular Medicine, Regenerative Medicine, Translational Research. Editorial Board: Atherosclerosis and Thrombosis Journal, Recent Patents in Cardiovascular Drug Discovery. Adjunct Assistant Professor, Feinberg Cardiovascular Research Institute, Northwestern University, Chicago.

Widder, Julian (PD Dr. med.): Fachgutachter für European Heart Journal, FASEB J, Deutsche Gesellschaft für Kardiology, National Science Center, Poland.

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 u.a. für Circulation, Circulation Research, Cardiovascular Research, European Heart Journal, JAMA, Journal of Clinical Investigation, Journal of the American College of Cardiology, Lancet, Nature Biotechnology, Science, Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Patente

Wollert Kai C. (Prof. Dr. med.): European Patent N° 2 047 275 B1 (erteilt am 01.06.2011): Methods for assessing the risk of cardiac interventions based on GDF-15.

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 Genomtypisierung 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 Infektionserkankungen und Entzündung. Unter anderem wurde in dieser Gruppe VIR576 entdeckt, welches 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 ist entscheidend beteiligt an der Einwerbung der Hannover Biomedical Research School (HBRS) im Rahmen der Exzellenzinitiative und ist beteiligt mit der Forschungsgruppe „Toleranz" im Rahmen des Exzellenzclusters REBIRTH.

Forschungsprojekte

Identifikation neuer diagnostischer Marker von Autoimmunerkrankungen

Für die Mehrheit der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, wie z.B. Großgefäßvaskulitiden oder Spondyloarthritiden, gibt es derzeit noch keine diagnostischen serologischen Marker. Die klinischen Manifestationen der Erkrankungen, wie z.B. Fieber oder Gewichtsverlust oder Myalgien und Arthralgien sind unspezifisch. Die Etablierung der Diagnose einer Vaskulitis oder einer Spondyloarthritis ist daher sehr schwierig. Die sichere Diagnostik einer Vaskulitis erfordert den histologischen Nachweis, der invasiv erfolgt und teilweise nicht gelingt.

Ebenso führt bei Spondyloarthritiden die schlechte Abgrenzbarkeit von mechanischen Rückenschmerzen zu einer Latenz von 5-10 Jahren zwischen dem Symptombeginn und der Diagnosestellung, obwohl die Spondyloarthritiden mit einer Häufigkeit von 1-2% innerhalb der europäischen Bevölkerung zu den häufigsten rheumatischen Erkrankungen gehören. Als einziger Labortest wird HLA-B27 bestimmt, das aber mit einer Sensitivität von nur 75 % und einer Spezifität von 90 % als diagnostischer Marker suboptimal ist. In der frühen Diagnostik hilft oft nur die teure Magnetresonanztomographie der gesamten Wirbelsäule weiter.

Zur Verbesserung einer sicheren und früheren Diagnose ist die Entwicklung von Labortests essentiell. Bislang konnten in Ermangelung von Serumbanken einerseits und Limitierung der technischen Möglichkeiten keine neuen Marker etabliert werden.

Das Ziel unserer Arbeit ist, neue diagnostische Marker für entzündlich-rheumatische Erkrankungen zu entwickeln.

Hierzu wurden in der Vergangenheit große Biomaterialbanken von Patienten mit Autoimmunerkrankungen etabliert. Seren aus diesen Banken wurden mit Hilfe des Proteinarrays hEx1 (imaGenes, Deutschland) untersucht. Auf dem Proteinarray sind 37830 in E.coli exprimierte Proteine, basierend auf einer cDNA-Library aus fetalem Gehirngewebe, an definierten Stellen gebunden. Mit Hilfe dieser Technologie, die wir als Screeningverfahren einsetzen, um in kurzer Zeit das fast komplette Autoantikörperrepertoire eines Patienten zu bestimmen, konnten wir Autoantikörper gegen die human ferritin heavy chain in den Seren von Patienten mit Großgefäßvaskulitiden und Autoantikörper gegen CD74 in den Seren von Patienten mit Spondyloarthritiden nachweisen. Beide neuen Autoantikörper wurden anschließend mittels der ELISA-Technologie in den Serumbanken weiter untersucht:

Antikörper gegen Ferritin

In Kooperation mit der Abteilung Immunologie und Rheumatologie of Immunology, Bad Bramstedt / Uniklinik Lübeck, der Abteilung Rheumatologie Hospital Xeral-Calde in Lugo (Spanien), Abteilung Rheumatologie Hospital Universitario Marqués de Valdecilla des IFIMAV in Santander (Spanien), Instituto de Parasitologia y Biomedicina Lopez-Neyra und CSIC in Granada (Spanien), der Abteilung für Innere II, der Uniklinik Tübingen, Abteilung Rheumatologie und klinische Immunologie der Uniklinik und klinischen Forschungseinheit für Rheumatologie Freiburg testeten wir Seren von Patienten mit isolierter Riesenzellarteriitis (GCA) (n=64), isolierter Polymyalgia rheumatica (PMR) (n=47) sowie kombinierter PMR und GCA (n=31). Als Kontrollen benutzten wir Seren von mikroskopischer Polyangiitis (MPA) (n=21), Churg-Strauss Syndrom (CSS) (n=21), PR3 positive Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) (n=28), systemischen Lupus erythematosus (SLE) (n=40), aktiver rheumatoider Arthritis (n=36), late onset rheumatoider Arthritis (n=31), Fieberpatienten (n=), B-NHL (n=48) sowie von Blutspendern (n=180).

Wir entwickelten drei verschiedene ELISAs. ELISA No. 1 detektiert Autoantikörper gegen die vollständige human

ferritin heavy chain, ELISA No. 2 Autoantikörper gegen das N-terminale 27 Aa Peptid der human ferritin heavy chain sowie No. 3 Antikörper gegen das N-terminale 27 Aa Peptid der Staphylococcus epidermidis Ferritinhomologs].

	GCA/PMR	GCA	PMR	Untreated GCA/PMR	GCA/PMR with disease flare	GCA/PMR in Remission	Active SLE	GPA	CSS	MPA	Active RA	LORA	B-NHL	Fever	Blood donors
Anti-full length ferritin	25/71 (35%)	12/28 (43%)	15/43 (35%)	24/37 (65%)	n.a.	n.a.	6/32 (18%)	8/24 (33%)	n.a.	n.a.	3/36 (11%)	n.a.	n.a.	5/34 (15%)	4/50 (8%)
Anti-human ferritin peptide	64/117 (55%)	35/58 (60%)	14/38 (37%)	33/36 (92%)	22/32 (69%)	4/30 (13%)	11/38 (29%)	6/24 (25%)	7/21 (33%)	6/21 (29%)	1/36 (3%)	0/31 (0%)	3/46 (6,5%)	7/45 (16%)	1/100 (1%)
Anti-Staph. ferritin peptide	45/96 (47%)	25/50 (50%)	9/27 (25%)	24/27 (89%)	9/18 (50%)	1/31 (3%)	7/34 (21%)	6/24 (25%)	n.a.	n.a.	2/33 (6%)	n.a.	n.a.	11/64 (17%)	0/90

Abb. 1: Von links nach rechts die getesteten Patientengruppen sowie die Blutspender sowie von oben nach unten die drei ELISA zur Detektion der Antikörper

Insbesondere bei Patienten mit unbehandelter GCA und PMR fand sich eine Häufigkeit von 92% für Autoantikörper gegen das N-terminale Peptid der schweren Ferritinkette, während lediglich 1/100 (1%) der Blutspender positiv für den Antikörper war.

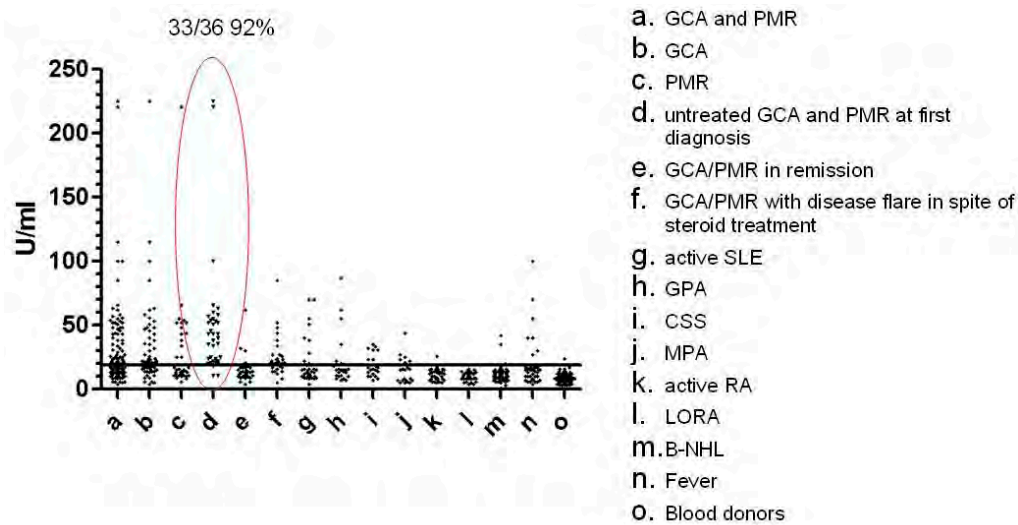


Abb. 2:

Aufgrund dieser Ergebnisse werden wir versuchen, einerseits die Ergebnisse durch epitope mapping sowie andere technische Erneuerungen zu verbessern und andererseits mittels einer prospektiven Studie die diagnostische Relevanz des Testes zu ermitteln.

Antikörper gegen CD74

Zur Evaluation des Autoantikörpers gegen CD74 als Marker für Spondyloarthritiden kooperierten wir mit der Abteilung Rheumatologie, Innere Medizin III, Uniklinik Wien, Abteilung Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie der Charité Berlin Campus Benjamin Franklin, Endokrinologikum (Berlin), AESKU.KIPP Institut und AESKU. Diagnostics in Wendelsheim.

Resultate:

Mittels des Proteinarray-Screenings konnten wir IgG Autoantikörper gegen CD74 in 4/5 SpA Seren detektieren, jedoch nur in 1/45 Kontrollen. Von den verschiedenen Antigenen wählten wir das Class II-associated invariant chain peptide (CLIP). CLIP ist ein Bestandteil von CD74, der sich separiert von dem Rest des Proteins und sich an der Oberfläche der Zelle für eine kurze Zeit befindet.

In SpA.Patienten mit einer Krankheitsdauer von 0-6 Monaten waren 24/24 (100%) und von 6-12 Monaten 32/34 (94%) positiv für IgG Autoantikörper gegen CD74. Der Anteil positiver SpA Patienten nimmt mit der Zeit schleichend ab, so dass nach 1-10 Jahren 85%, nach 10-20 Jahren 65%, nach 20 Jahren 65% positiv sind. HLA-B27 pos. sowie neg. SpA waren in gleichem Maße positiv für IgG Autoantikörper gegen CD74.

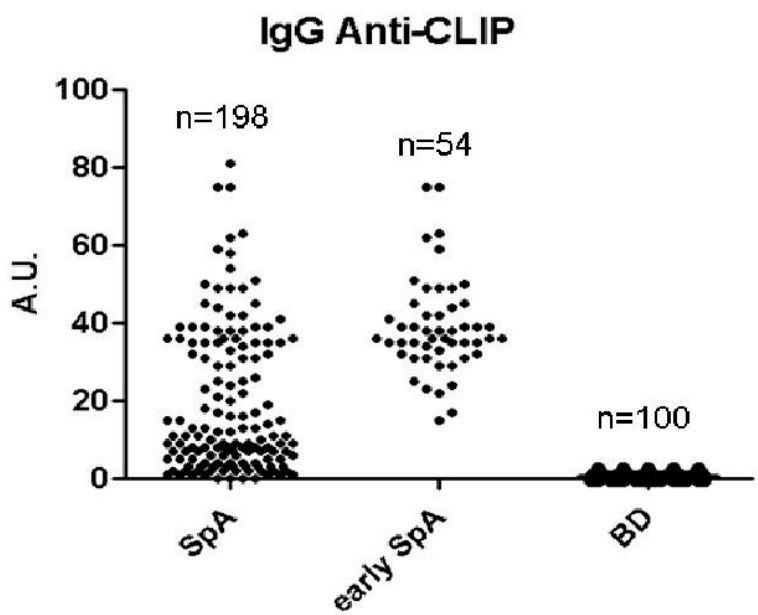


Abb. 3: Von links nach rechts sind alle testen SpA Patienten (n=198), frühe SpA max. 1 Jahr nach Symptombeginn (n=58) und Blutspender dargestellt. Insbesondere bei der frühen SpA liegt eine deutliche Abgrenzung von den Blutspendern vor.

Die Häufigkeit von IgG Autoantikörpern gegen CLIP betrug 21/80 (26%) in RA Patienten, 5/40 (12.5%) in SLE Patienten, 1/40 (2.5%) in HIV Patienten und 0/100 (0%) in Blutspendern.

Autoantikörper gegen CD74 wurden bislang nicht beschrieben. CD74 bzw. die invariante Kette war bislang funktionell nur für den Transport des MHC-II Komplexes von dem Zellinneren zur Zelloberfläche relevant. In letzten Jahren wurde CD74 auch als unabhängiger Rezeptor auf mehren verschiedenen Zelltypen beschrieben. Zusammen mit CD44 und dem Makrophagen Migrations Inhibitions-Faktor (MIF) scheint CD74 einen Komplex zu bilden, der letztlich zur Ausschüttung verschiedener Entzündungsmediatoren wie TNF oder COX führen kann. Mit diesem Hintergrund ist auch eine pathomechanistische Rolle des CD74 Autoantikörpers bei SpA zu vermuten.

Angesichts der hohen Sensitivität und Spezifität für SpA, insbesondere in der Frühphase der Erkrankung, hat der Autoantikörper gegen CD74/CLIP ein hohes Potential, als Standardtest der SpA etabliert zu werden. Wir werden daher in diesem Jahr eine multizentrische deutsche Studie beginnen, um die Aussagekraft der CD74-Antikörper in der Erstdiagnostik der SpA mit der des HLA-B27 zu vergleichen.

Aus den Arbeiten erfolgten die Patente 10172861.6-2404 und 3096-020 EP-1

■ Projektleitung: Baerlecken, Niklas (Dr. med.); Witte, Torsten (Prof. Dr. med); Förderung: KFO 250

Weitere Forschungsprojekte

SFB 738: Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate: NK-Zellen als regulatorische Effektorzellen bei der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen

■ Projektleitung: Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.); Förderung: DFG

IFB-Tx Projekt 30: Occurence and clinical relevance of alloantibody formation tp allomorphic NK cell receptors in transplant patients

■ Projektleitung: Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie; Institut für Transfusionsmedizin; Förderung: BMBF

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

"Procope": Functional interactions between mesenchymal stem cells and immune cells

■ Projektleitung: Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.); Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft

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: Funktionelle Analyse des FcgammaRIV Rezeptors bei Entzündung und Autoimmunität

■ Projektleitung: Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG; Dr. rer. nat.-Programm der MHH

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, Int. MD/PhD-Programm

Die Bedeutung Gi-Protein-abhängiger Signalwege für das Migrationsverhalten myeloischer Entzündungszellen

■ Projektleitung: Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

KFO 250 "Genetische und zelluläre Mechanismen von Autoimmunerkrankungen": TP "Rolle von ILTs bei Autoimmunerkrankungen"

■ Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Regulation des ILT6 bei RA

■ Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.); Förderung: Abbott

Prädiktionsmarker für das Ansprechen auf Rituximab

■ Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.); Förderung: Roche

CD3+CD20+ T-Zellen bei RA

■ Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.); Förderung: Roche

Autoantikörper gegen CD74 als Marker der Spondyloarthritis

■ Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.); Förderung: Abbott

Autoantikörper gegen Ferritin als Marker der Riesenzellarteriitis

■ Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.)

Forschergruppe "Tolerance" im Exzellenzcluster "REBIRTH - From regenerative biology to reconstructive therapy"

■ Projektleitung: Behrens, Georg M.N. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Jaeckel, Elmar (Dr. med.), Gastrologie/Hepatologie/Endokrinologie; Guzman, Carlos (Prof. Dr. med.), Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig, Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.), Transfusionsmedizin; 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

SFB 900 "Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle": Aufbau und Erhalt der T-Zellimmunität während der Invasion und Latenz von HSV1

■ Projektleitung: Behrens, Georg M.N. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Modulating mucosal cellular immunity for protection against infectious antigens

■ Projektleitung: Behrens, Georg M.N. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hovav, Avi-Hai (Dr. med.), Hebreh University, Jerusalem; Förderung: Niedersächsisch-Israelische Forschungsförderung aus dem "Niedersächsischen Vorab"

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

KFO 250 "Genetische und zelluläre Mechanismen von Autoimmunerkrankungen": Daten- und Biomaterialiendatenbank zur klinischen Verlaufsdokumentation von Autoimmunpatienten

■ Projektleitung: Behrens, Georg M.N. (Prof. Dr. med.); Sprecher: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Rotigotine patch therapy in Parkinson´s Disease - Comparison of Clinical Effectiveness and Safety of Rotigotine patch therapy and approved therapeutical alternatives.
■ Projektleitung: Merkesdal, Sonja (Dr. med.); Förderung: herescon GmbH; UCB

Rotigotine patch therapy in Restless-Legs-Syndrome - Comparison of Clinical Effectiveness and Safety of Rotigotine patch therapy and approved therapeutical alternatives.
■ Projektleitung: Merkesdal, Sonja (Dr. med.); Förderung: herescon GmbH; UCB

Physiologische und pharmakologische Rolle von Alb-408, einem endogenen CXCR4 Peptid-Antagonisten, und abgeleiteten Peptiden bei der hämatopoietischen Stammzellmobilisation und der Leukämietherapie
■ Projektleitung: Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.), Ständker, Ludger (PD Dr.); Kooperationspartner: Böning Halvard - Abt. Zelltherapeutika GMP; DRK Blutspendedienst Frankfurt; Förderung: DFG, Pharis Biotec GmbH

Herstellung von monoklonalen Antikörpern gegen die antiviralen Peptide VIRIP bzw. VIR-576, hervip sowie Alb-408 und Erstellung eines ELISA-Tests zur quantitativen Plasma-Bestimmung dieser Peptide
■ Projektleitung: Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.), Ständker, Ludger (PD Dr.); Förderung: Stiftung Innovation (Land Niedersachsen), VIRO Pharmaceuticals

Kidney control of homeostasis; Kidney.Ch
■ Projektleitung: Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.), Ständker, Ludger (PD Dr.); Kooperationspartner: Loffing, Johannes (Prof. Dr.), Anatomisches Institut, Universität Zürich; Förderung: Schweizerischer Nationalfonds; NCCR-Kidney.CH

CORSAR Multizentrische prospektive Gesundheitsökonomie-Studie der HIV-Infektion
■ Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: Tibotec

PROTEA - Monotherapiestudie mit Darunavir/Ritonavir der HIV-Infektion. Mit ZNS-Substudie
■ Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: Tibotec

VIRIP-Phase I-Studie
■ Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.) (Co-Investigator); Förderung: VIRO-Pharmaceuticals

Zoster-Impfstudie bei HIV-Infizierten
■ Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung:GlaxoSmithKline

Identifikation neuer Marker für die Diagnostik von HIV assoziierten Erkrankungen
■ Projektleitung: Baerlecken, Niklas (Dr. med.); Förderung: KFO 250

Epidemiologische Studie zur Häufigkeit von rheumatischen Erkrankungen bei HIV
■ Projektleitung: Baerlecken, Niklas (Dr. med.); Förderung: KFO 250

CD74/CLIP Autoantikörper als Marker bei Spondyloarthritiden
■ Projektleitung: Baerlecken, Niklas (Dr. med.); Förderung: KFO 250

Ferritin Autoantikörper als Marker bei Großgefäßvaskulitiden und anderen Vaskulitiden
■ Projektleitung: Baerlecken, Niklas (Dr. med.); Förderung: KFO 250

AAMP Autoantiköper bei Autoimmunerkrankungen und infektiösen Erkrankungen
■ Projektleitung: Baerlecken, Niklas (Dr. med.); Förderung: KFO 250

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

Originalpublikationen

Alonso-Perez E, Suarez-Gestal M, Calaza M, Witte T, Papasteriades C, Marchini M, Migliaresi S, Kovacs A, Ordi-Ros J, Bijl M, Santos MJ, Ruzickova S, Pullmann R, Carreira P, Skopouli FN, D'Alfonso S, Sebastiani GD, Suarez A, Blanco FJ, Gomez-Reino JJ, Gonzalez A, and for the European Consortium of SLE DNA Collections. Association of systemic lupus erythematosus clinical features with European population genetic substructure. PLoS One; 2011;6(12):e29033

Ansari AW, Heiken H, Meyer-Olson D, Schmidt RE. CCL2: A potential prognostic marker and target of anti-inflammatory strategy in HIV/AIDS pathogenesis. Eur J Immunol; 2011;41(12):3412-3418

Aringer M, Burkhardt H, Burmester GR, Fischer-Betz R, Fleck M, Graninger W, Hiepe F, Jacobi AM, Kötter I, Lakomek HJ, Lorenz HM, Manger B, Schett G, Schmidt RE, Schneider M, Schulze-Koops H, Smolen JS, Specker C, Stoll T, Strangfeld A, Tony HP, Villiger PM, Voll R, Witte T, Dörner T. Current state of evidence on „off label" therapeutic options for systemic lupus erythematosus, including biological immunosuppressive agents, in Germany, Austria, and Switzerland - a consensus report. Lupus; 2011;DOI: 10.1177/0961203311426569

Baru AM, Krishnaswamy JK, Rathinasamy A, Scherr M, Eder M, Behrens GM. Dendritic cells derived from HOXB4-immortalized hematopoietic bone marrow cells. Exp Biol Med (Maywood); 2011;236(11):1291-1297

Behrens GM. Abacavir and myocardial infarctions: the benefit of doubt? AIDS; 2011;25(16):2043-2045

Bossini-Castillo L, Broen JC, Simeon CP, Beretta L, Vonk MC, Ortego-Centeno N, Espinosa G, Carreira P, Camps MT, Navarrete N, Gonzalez-Escribano MF, Vicente-Rabaneda E, Rodriguez L, Tolosa C, Roman-Ivorra JA, Gomez-Gracia I, Garcia-Hernandez FJ, Castellvi I, Gallego M, Fernandez-Nebro A, Garcia-Portales R, Egurbide MV, Fonollosa V, de la Pena PG, Pros A, Gonzalez-Gay MA, Hesselstrand R, Riemekasten G, Witte T, Coenen MJ, Koeleman BP, Houssiau F, Smith V, de Keyser F, Westhovens R, De Langhe E, Voskuyl AE, Schuerwegh AJ, Chee MM, Madhok R, Shiels P, Fonseca C, Denton C, Claes K, Padykov L, Nordin A, Palm O, Lie BA, Airo P, Scorza R, van Laar JM, Hunzelmann N, Kreuter A, Herrick A, Worthington J, Radstake TR, Martin J, Rueda B. A replication study confirms the association of TNFSF4 (OX40L) polymorphisms with systemic sclerosis in a large European cohort. Ann Rheum Dis; 2011;70(4):638-641

Bossini-Castillo L, Martin JE, Broen J, Gorlova O, Simeon CP, Beretta L, Vonk MC, Luis Callejas J, Castellvi I, Carreira P, Jose Garcia-Hernandez F, Fernandez Castro M, the Spanish Scleroderma Group, Coenen MJ, Riemekasten G, Witte T, Hunzelmann N, Kreuter A, Distler JH, Koeleman BP, Voskuyl AE, Schuerwegh AJ, Palm O, Hesselstrand R, Nordin A, Airo P, Lunardi C, Scorza R, Shiels P, van Laar JM, Herrick A, Worthington J, Denton C, Tan FK, Arnett FC, Agarwal SK, Assassi S, Fonseca C, Mayes MD, Radstake TR, Martin J. A GWAS follow-up study reveals the association of the IL12RB2 gene with systemic sclerosis in Caucasian populations. Hum Mol Genet; 2012;21(4):926-933

Bossini-Castillo L, Simeon CP, Beretta L, Vonk MC, Callejas-Rubio JL, Espinosa G, Carreira P, Camps MT, Rodriguez-Rodriguez L, Rodriguez-Carballeira M, Garcia-Hernandez FJ, Lopez-Longo FJ, Hernandez-Hernandez V, Saez-Comet L, Egurbide MV, Hesselstrand R, Nordin A, Hoffmann-Vold AM, Vanthuyne M, Smith V, De Langhe E, Kreuter A, Riemekasten G, Witte T, Hunzelmann N, Voskuyl AE, Schuerwegh AJ, Lunardi C, Airo P, Scorza R, Shiels P, van Laar JM, Fonseca C, Denton C, Herrick A, Worthington J, Koeleman BP, Rueda B, Radstake TR, Martin J, Spanish Scleroderma Group. Confirmation of association of the macrophage migration inhibitory factor gene with systemic sclerosis in a large European population. Rheumatology (Oxford); 2011;50(11):1976-1981

Broen JC, Coenen MJ, Rueda B, Witte T, Padyukov L, Klareskog L, Hesselstrand R, Wuttge DM, Simeon C, Ortego-Centeno N, Gonzalez-Gay MA, Pros A, Hunzelman N, Riemekasten G, Kreuter A, Vonk M, Scorza R, Beretta L, Airo P, van Riel PL, Kimberly R, Martin J, Edberg J, Radstake TR. The functional polymorphism 844 A>G in FcalphaRI (CD89) does not contribute to systemic sclerosis or rheumatoid arthritis susceptibility. J Rheumatol; 2011;38(3):446-449

Carmona FD, Simeon CP, Beretta L, Carreira P, Vonk MC, Rios-Fernandez R, Espinosa G, Navarrete N, Vicente-Rabaneda E, Rodriguez-Rodriguez L, Tolosa C, Garcia-Hernandez FJ, Castellvi I, Egurbide MV, Fonollosa V, Gonzalez-Gay MA, Rodriguez-Carballeira M, Diaz-Gonzalez F, Saez-Comet L, Hesselstrand R, Riemekasten G, Witte T, Voskuyl AE, Schuerwegh AJ, Madhok R, Shiels P, Fonseca C, Denton C, Nordin A, Palm O, Hoffmann-Vold AM, Airo P, Scorza R, Lunardi C, van Laar JM, Hunzelmann N, Kreuter A, Herrick A, Worthington J, Koeleman BP, Radstake TR, Martin J. Association of a non-synonymous functional variant of the ITGAM gene with systemic sclerosis. Ann Rheum Dis; 2011;70(11):2050-2052

Conrad JA, Ramalingam RK, Smith RM, Barnett L, Lorey SL, Wei J, Simons BC, Sadagopal S, Meyer-Olson D, Kalams SA. Dominant clonotypes within HIV-specific T cell responses are programmed death-1high and CD127low and display reduced variant cross-reactivity. J Immunol; 2011;186(12):6871-6885

Delforge M, Farber CM, Spath P, Kaveri S, Witte T, Misbah SA, Hübner R, Haerynck F, Latinne D, Muylle L, Toungouz M, Deneys V. Recommended indications for the administration of polyclonal immunoglobulin preparations. Acta Clin Belg; 2011;66(5):346-360

Diaz-Gallo LM, Gourh P, Broen J, Simeon C, Fonollosa V, Ortego-Centeno N, Agarwal S, Vonk MC, Coenen M, Riemekasten G, Hunzelmann N, Hesselstrand R, Tan FK, Reveille JD, Assassi S, Garcia-Hernandez FJ, Carreira P, Camps MT, Fernandez-Nebro A, de la Pena PG, Nearney T, Hilda D, Gonzalez-Gay MA, Airo P, Beretta L, Scorza R, Herrick A, Worthington J, Pros A, Gomez-Gracia I, Trapiella L, Espinosa G, Castellvi I, Witte T, de Keyser F, Vanthuyne M, Mayes MD, Radstake TR, Arnett FC, Martin J, Rueda B. Analysis of the influence of PTPN22 gene polymorphisms in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis; 2011;70(3):454-462

European AIDS Treatment Network (NEAT) Acute Hepatitis C Infection Consensus Panel. Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. AIDS; 2011;25(4):399-409

Farmand S, Baumann U, von Bernuth H, Borte M, Foerster-Waldl E, Franke K, Habermehl P, Kapaun P, Klock G, Liese J, Marks R, Müller R, Nebe T, Niehues T, Schuster V, Warnatz K, Witte T, Ehl S, Schulze I. Interdisziplinäre AWMF-Leitlinie zur Diagnostik von primären Immundefekten (S2k). Klin Padiatr; 2011;223(6):378-385

Gorlova O, Martin JE, Rueda B, Koeleman BP, Ying J, Teruel M, Diaz-Gallo LM, Broen JC, Vonk MC, Simeon CP, Alizadeh BZ, Coenen MJ, Voskuyl AE, Schuerwegh AJ, van Riel PL, Vanthuyne M, van ,t Slot R, Italiaander A, Ophoff RA, Hunzelmann N, Fonollosa V, Ortego-Centeno N, Gonzalez-Gay MA, Garcia-Hernandez FJ, Gonzalez-Escribano MF, Airo P, van Laar J, Worthington J, Hesselstrand R, Smith V, de Keyser F, Houssiau F, Chee MM, Madhok R, Shiels PG, Westhovens R, Kreuter A, de Baere E, Witte T, Padyukov L, Nordin A, Scorza R, Lunardi C, Lie BA, Hoffmann-Vold AM, Palm O, Garcia de la Pena P, Carreira P, Spanish Scleroderma Group, Varga J, Hinchcliff M, Lee AT, Gourh P, Amos CI, Wigley FM, Hummers LK, Nelson JL, Riemekasten G, Herrick A, Beretta L, Fonseca C, Denton CP, Gregersen PK, Agarwal S, Assassi S, Tan FK, Arnett FC, Radstake TR, Mayes MD, Martin J. Identification of novel genetic markers associated with clinical phenotypes of systemic sclerosis through a genome-wide association strategy. PLoS Genet; 2011;7(7):e1002178

Gupta P, Singhal PK, Rajendrakumar P, Padwad Y, Tendulkar AV, Kalyanaraman VS, Schmidt RE, Srinivasan A, Mahalingam S. Mechanism of host cell MAPK/ERK-2 incorporation into lentivirus particles: characterization of the interaction between MAPK/ERK-2 and proline-rich-domain containing capsid region of structural protein Gag. J Mol Biol; 2011;410(4):681-697

Hatlapatka T, Moretti P, Lavrentieva A, Hass R, Marquardt N, Jacobs R, Kasper C. Optimization of culture conditions for the expansion of umbilical cord-derived mesenchymal stem or stromal cell-like cells using xeno-free culture conditions. Tissue Eng Part C Methods; 2011;17(4):485-493

Hughes T, Kim-Howard X, Kelly JA, Kaufman KM, Langefeld CD, Ziegler J, Sanchez E, Kimberly RP, Edberg JC, Ramsey-Goldman R, Petri M, Reveille JD, Martin J, Brown EE, Vila LM, Alarcon GS, James JA, Gilkeson GS, Moser KL, Gaffney PM, Merrill JT, Vyse TJ, Alarcon-Riquelme ME, BIOLUPUS Network, Nath SK, Harley JB, Sawalha AH. Fine-mapping and transethnic genotyping establish IL2/IL21 genetic association with lupus and localize this genetic effect to IL21. Arthritis Rheum; 2011;63(6):1689-1697

Kalden JR, Burmester GR, Schmidt RE. „Treat-to-Target" (T2T). Z Rheumatol; 2011;70(8):639-640

Kalden JR, Müller-Ladner U, Schmidt RE. Universitärer Beitrag zur Implementierung des Treat-To-Target-Konzepts in der Rheumatologie. Z Rheumatol; 2011;70(8):651-655

Kühl A, Banning C, Marzi A, Votteler J, Steffen I, Bertram S, Glowacka I, Konrad A, Stürzl M, Guo JT, Schubert U, Feldmann H, Behrens G, Schindler M, Pöhlmann S. The Ebola virus glycoprotein and HIV-1 Vpu employ different strategies to counteract the antiviral factor tetherin. J Infect Dis; 2011;204 Suppl 3:S850-60

Kühl A, Hoffmann M, Müller MA, Munster VJ, Gnirss K, Kiene M, Tsegaye TS, Behrens G, Herrler G, Feldmann H, Drosten C, Pöhlmann S. Comparative analysis of Ebola virus glycoprotein interactions with human and bat cells. J Infect Dis; 2011;204 Suppl 3:S840-9

Martin JE, Carmona FD, Broen JC, Simeon CP, Vonk MC, Carreira P, Rios-Fernandez R, Espinosa G, Vicente-Rabaneda E, Tolosa C, Garcia-Hernandez FJ, Castellvi I, Fonollosa V, Gonzalez-Gay MA, Saez-Comet L, Portales RG, de la Pena PG, Fernandez-Castro M, Diaz B, Martinez-Estupinan L, Coenen M, Voskuyl AE, Schuerwegh AJ, Vanthuyne M, Houssiau F, Smith V, de Keyser F, De Langhe E, Riemekasten G, Witte T, Hunzelmann N, Kreuter A, Palm O, Chee MM, van Laar JM, Denton C, Herrick A, Worthington J, Koeleman BP, Radstake TR, Fonseca C, Martin J. The autoimmune disease-associated IL2RA locus is involved in the clinical manifestations of systemic sclerosis. Genes Immun; 2012;13(2):191-196

Mederacke I, Potthoff A, Meyer-Olson D, Meier M, Raupach R, Manns MP, Wedemeyer H, Tillmann HL. HCV core antigen testing in HIV- and HBV-coinfected patients, and in HCV-infected patients on hemodialysis. J Clin Virol; 2012;53(2):110-115

Meyer-Olson D, Witte T. Immunology: Prevention of infections in patients with autoimmune diseases. Nat Rev Rheumatol; 2011;7(4):198-200

Pincha M, Salguero G, Wedekind D, Sundarasetty BS, Lin A, Kasahara N, Brugman MH, Jirmo AC, Modlich U, Gutzmer R, Büsche G, Ganser A, Stripecke R. Lentiviral vectors for induction of self-differentiation and conditional ablation of dendritic cells. Gene Ther; 2011;18(8):750-764

Rodriguez-Rodriguez L, Taib WR, Topless R, Steer S, Gonzalez-Escribano MF, Balsa A, Pascual-Salcedo D, Gonzalez-Gay MA, Raya E, Fernandez-Gutierrez B, Gonzalez-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; 2011;63(2):365-372

Salguero G, Sundarasetty BS, Borchers S, Wedekind D, Eiz-Vesper B, Velaga S, Jirmo A, Behrens G, Warnecke G, Knofel AK, Blasczyk R, Mischak-Weissinger EM, Ganser A, Stripecke R. Preconditioning therapy with lentivirally reprogrammed dendritic cells accelerates the homeostatic expansion of antigen-reactive human T cells in NOD.Rag1-/-.IL-2r(gamma)c-/- mice. Hum Gene Ther; 2011;20(10):1209-1224

Schwemmle C, Kreipe HH, Witte T, Ptok M. Bamboo nodes associated with mixed connective tissue disease as a cause of hoarseness. Rheumatol Int; 2011;DOI: 10.1007/s00296-011-2214-2

Steiner J, Marquardt N, Pauls I, Schiltz K, Rahmoune H, Bahn S, Bogerts B, Schmidt RE, Jacobs R. Human CD8(+) T cells and NK cells express and secrete S100B upon stimulation. Brain Behav Immun; 2011;25(6):1233-1241

Stoll M, Kollan C, Bergmann F, Bogner J, Faetkenheuer G, Fritzsche C, Hoeper K, Horst HA, van Lunzen J, Plettenberg A, Reuter S, Rockstroh J, Stellbrink HJ, Hamouda O, Bartmeyer B, ClinSurv Study Group. Calculation of direct antiretroviral treatment costs and potential cost savings by using generics in the German HIV ClinSurv cohort. PLoS One; 2011;6(9):e23946

Teruel M, Martin JE, Ortego-Centeno N, Jimenez-Alonso J, Sanchez-Roman J, de Ramon E, Gonzalez-Escribano MF, Pons-Estel BA, D'Alfonso S, Sebastiani GD, Witte T, Bottini N, Gonzalez-Gay MA, Alarcon-Riquelme ME, Martin J. Novel association of acid phosphatase locus 1*C allele with systemic lupus erythematosus. Hum Immunol; 2012;73(1):107-110

Thomas R, Low HZ, Kniesch K, Jacobs R, Schmidt RE, Witte T. Nkg2c Deletion is a Risk Factor of Hiv Infection. AIDS Res Hum Retroviruses; 2011;DOI:10.1089/AID.2011.0253

Ulbricht KU, Behrens GM, Stoll M, Salzberger B, Jessen H, Jessen AB, Kuhlmann B, Heiken H, Trein A, Schmidt RE. A Multicenter, Open Labeled, Randomized, Phase III Study Comparing Lopinavir/Ritonavir Plus Atazanavir to Lopinavir/Ritonavir Plus Zidovudine and Lamivudine in Naive HIV-1-Infected Patients: 48-Week Analysis of the LORAN Trial. Open AIDS J; 2011;5:44-50

Weisrock KU, Winkelsett S, Martin-Rosset W, Forssmann WG, Parvizi N, Coenen M, Vervuert I. Long-term effects of intermittent equine parathyroid hormone fragment (ePTH-1-37) administration on bone metabolism in healthy horses. Vet J; 2011;190(2):e130-4

Wrann CD, Laue T, Hübner L, Kuhlmann S, Jacobs R, Goudeva L, Nave H. Short-term and long-term leptin exposure differentially affects human Natural Killer cell immune functions. Am J Physiol Endocrinol Metab; 2012;302(1):E108-E116

Wurm M, Gross B, Sgodda M, Ständker L, Müller T, Forssmann WG, Horn PA, Blasczyk R, Cantz T. Improved lentiviral gene transfer into human embryonic stem cells grown in co-culture with murine feeder and stroma cells. Biol Chem; 2011;392(10):887-895

Abstracts

2011 wurden 82 Abstracts publiziert.

Promotionen

Krishnaswamy, Jayendra Kumar (PhD): Impact of BPPcysMPEG: a TLR-2 agonist coupled to antigen on allergic airway disease.

Salman, Jawad (Dr. med.): Assoziation der Deletion des NKG2C-Gens mit SLE und RA.

Sukopp, Dorothea (Dr. med.): Chlamydiale und humane Hitzeschockprotein-Antikörper bei Chlamydia trachomatis-induzierter Arthritis.

Wissenschaftspreise

Behrens, Georg (Prof. Dr. med.): AIDS Research Award der H.W.&J. Hector-Foundation (zusammen mit Stefan Pöhlmann und Annika Kühl).

Schmidt, Reinhold Ernst (Prof. Dr. med.): Forschungspreis der Deutschen AIDS-Gesellschaft „Short-term monotherapy in HIV-infected patients with a virus entry inhibitor against the gp41 fusion peptide" (zusammen mit der Arbeitsgruppe).

Auszeichnungen

Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.): Ernennung zum Mitglied des Beirats des Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (Ifado); Ernennung zum Mitglied der „Promotionskommission Dr. rer. biol. hum." der MHH.

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 PLOS one, Journal of Immunological Methods, Journal of Cellular and Molecular Medicine, Journal of Leukocyte Biology; Gutachter der Krebsliga Schweiz.

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.

Behrens, Georg (Prof. Dr. med.): Leiter der Klinischen Forschergruppe 250; Präsident der Deutschen AIDS Gesellschaft; Ad hoc Gutachter für die DFG; Ad hoc Gutachter für Lancet, J Infect Dis, Eur J Immunol, Diabetes, AIDS, HIV Medicine, Clin Infect Dis, Antivir Ther und andere; Editorial Board von AIDS, Antiviral Therapy, Experimental Biology and Medicine, The Open AIDS Journals, The Open Virology Journals; Panel Member, European AIDS Clinical Society for Treatment Guidelines in HIV.

Merkesdal, Sonja (Dr. med.): Editorial Boards: Case Reports in Rheumatology, Rehabilitation Research and Practice; Advisory Boards: ABBOTT: Gesundheitsökonomische Expertenrunde seit 2009.

Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.): Mitglied im Editorial Board bei Cell and Tissue Research sowie Regulatory Peptides.

Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.): DAIG: Sprecher der Arbeitsgruppe DRG; CLINSURV am Robert Koch Institut: Mitglied des Wissenschaftlichen Beirates; KompNet HIV/AIDS: Sprecher des «Social Sciences Scientific Board», bis Oktober 2011; Mitglied der Ständigen Fachkommission DRG an der Bundesärztekammer Berlin; Editorial Board: European Journal of Medical Research (bis Dezember 2011); Fachgutachter für diverse wissenschaftl. Zeitschriften, u.a.: AIDS, HIV Clinical Trials, HIV-Medicine, DMW; Wissenschaftlicher Beirat und Organisationskomittee Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress, Juni 2011; Abstrakt-Reviewer für Internationale AIDS-Konferenz, Rom, 2011, Europ. AIDS-Kongress, Belgrad, 2011; Stellvertretender Sprecher der Sektion II des Senats der MHH seit 2009; Stellvertretendes Mitglied des Senats der MHH seit 2009.

Meyer-Olson, Dirk (PD Dr. med.): Gutachtertätigkeiten für wissenschaftliche Zeitschriften (AIDS, Annals of the Rheumatic Diseases).

Patente

Witte, Torsten (Prof. Dr. med.) / Baerlecken, Niklas (Dr. med.): Autoantikörper gegen CD74 als Marker der Spondyloarthritis, Patent 10172861.6-2404; Autoantikörper gegen Ferritin als Marker der Riesenzellarteriitis, European Patent Application 3096-020 EP-1.

Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen

Direktor: Prof. Dr. Hermann Haller

Tel.: 0511/532-6319 • E-Mail: haller.hermann@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/nephrologie.html

Forschungsprofil

Die wissenschaftlichen Schwerpunkte der Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen liegen auf verschiedenen Gebieten des Faches: in der Nephrologie sind es die Krankheiten diabetische Nephropathie, die Vaskulitiden mit Nierenbeteiligung sowie die Probleme der transplantierten Niere. Therapeutisch werden neue Verfahren in der Dialyse sowie der Immunadsorption untersucht. Auf dem Gebiet des Bluthochdrucks sind es die renovaskuläre Hypertonie und die therapie-resistenten Hypertonieformen. Hier werden neue Verfahren der Bildgebung sowie therapeutisch invasive Strategien wie Sympathikusablation und Karotisstimulation erforscht. Die Abteilung ist erfolgreich in der Planung und Durchführung prospektiver Studien auf dem Gebiet der Nierentransplantation, der diabetischen Nephropathie und der Hypertonie.

Pathophysiologisch stehen die Untersuchungen zu den molekularen Mechanismen der Proteinurie sowie die Mechanismen der akuten und chronischen Gefäßschädigung im Vordergrund. Die Funktion der Podozyten einerseits sowie der Endothelzellen andererseits werden in verschiedenen Tiermodellen (Maus, Zebrafisch) analysiert. Das Endothel und seine Interaktionen mit Leukozyten spielt auch bei Untersuchungen zum Ischämie/Reperfusions-Schaden, zur Sepsis und bei der chronischen Transplantatdysfunktion eine wichtige Rolle. Weitere Schwerpunkte der experimentellen Forschung in der Abteilung sind die Mechanismen der interstitiellen Fibrose, der Wirkung von Proteasen sowie der Entstehung chronischer Gefäßschäden.

Für die erfolgreiche Forschung in unserer Klinik sind die Kooperationen innerhalb der MHH von großer Bedeutung. Hervorzuheben sind die Zusammenarbeit innerhalb des IFB-Tx mit den Core Facilities (Falk, Koehl, Thum) und dem Clinical Research Center. Es bestehen weiterhin enge Kooperationen mit den Abteilungen Klinische Pharmakologie, der Radiologie, der Klinik für Kinderheilkunde, der Klinik für Kardiologie und dem Institut für Pathologie.

Forschungsprojekte

Molekulare Mechanismen der Proteinurie

Albuminurie - Prognostischer Marker oder therapeutisches Ziel?

Christos Chatzikyrkou, Hermann Haller und Jan Menne

Abteilung für Nieren und Hochdruckerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover

Der Nachweis sehr geringer Mengen Albumin im Urin (<20 mg/L) kann unter normalen Umständen vorkommen und wird durch verschiedene Faktoren, z.B. körperliche Aktivität, aufrechte Körperhaltung, Proteinzufuhr oder einer Harnwegsinfektion, beeinflusst. In den späten 70er bzw. frühen 80er Jahren wurde zum ersten Mal gezeigt, dass die Ausscheidung geringer Mengen Albumins = Mikroalbuminurie (MA) einen frühen Nierenschaden bei Typ-I und Typ-II Diabetikern detektieren konnte [1, 2]. Darüber hinaus ist nun in zahlreichen Studien nachgewiesen worden, dass Mikroalbuminurie auch ein Prädiktor für die Entwicklung von Niereinsuffizienz und kardiovaskulären Komplikationen bei Patienten ohne Diabetes ist [3, 4, 5]. Folglich, wird das Screening auf das Vorliegen einer MA in den ESH-ESC-Richtlinien von 2007 für alle Patienten mit Hypertonie [6] und von der American Diabetes Association (ADA) für alle Patienten mit Diabetes

empfohlen [7]. Ebenso wird eine einmal jährliche Kontrolle bei Patienten mit Diabetes in der kürzlich verabschiedeten Nationalen Versorgungsleitlinie „Diabetes und Nierenerkrankung" empfohlen.

Tabelle 1: Definition und Klassifikation der Albuminurie

Albuminausscheidung	Probe					
	24-h Sammel-urin (mg/24h)	Zeitlich begrenzte Sammlung (µg/min)	Erster Morgenurin			
			Albumin-konzentration (mg/L)	Geschlecht*	Albumin/Kreatinin-Quotient	
					mg/mmol	mg/g
Normoalbuminurie	<30	<20	<20	M	<2,5	<20
				F	<3,5	<30
Mikroalbuminurie	30–300	20–200	20–200	M	2,5 - 25	20 - 200
				F	3,5 - 35	30 - 300
Makroalbuminurie	>300	>200	>200	M	>25	>200
				F	>35	>300

*Einige Autoren empfehlen für Frauen etwas höhere Werte und für Männer niedrigere Werte, weil Männer wegen der höheren Muskelmasse mehr Kreatinin im Urin ausscheiden.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 haben gehäuft eine Mikroalbuminurie. In großen Kohortenstudien wurden Prävalenzraten von bis zu 40% berichtet [8]. Die Prävalenz der Mikroalbuminurie bei Patienten mit Hypertonie ist weniger konsistent und variiert von 8% bis 23% [9, 10].

Die Albuminurie reflektiert nicht nur strukturelle Veränderungen der glomerulären Ultrafiltrationsbarriere, sondern ist selbst auch nephrotoxisch und beteiligt an der Progression einer Niereninsuffizienz.[11]

Eine Albuminurie ist nicht nur ein sensitiver Marker für einen beginnenden Nierenschaden, sondern auch ein prädiktiver Faktor für die Entwicklung einer späteren Niereninsuffizienz. In der MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) Studie, hatten Patienten mit nahezu normaler glomerulärer Filtrationsrate (GFR) und gleichzeitig bestehender Mikroalbuminurie ein viel größeres Risiko eine terminale Niereninsuffizienz zu entwickeln als Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium III und Normoalbuminurie. Diese Erkenntnisse wurden in kürzlich publizierten Analysen der AKDN (Alberta Kidney Disease Network) Datenbank und des CKDPC (Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium) bestätigt [12-14]. So entwickelten Patienten mit Mikroalbuminurie 5-mal und Patienten mit Makroalbuminurie 10- bis 30-mal häufiger eine terminale Niereninsuffizienz im Vergleich zu Patienten mit einem Albumin/Kreatinin Quotienten <5mg/g.

Die Höhe der Albuminkonzentration im Urin ist ein starker unabhängiger kardiovaskulärer und renaler Risikofaktor. Es bleibt aber weiterhin unklar, ob eine therapeutische Verminderung der Albuminurie auch zu einer simultanen Reduktion der kardiovaskulären und/oder renalen Ereignisrate führt. Zu dieser Fragestellung gibt es bisher keine prospektiven Studien. Es gibt jedoch ältere Publikationen, in denen retrospektiv die Daten großer multizentrischer Interventionsstudien ausgewertet worden sind und der Effekt auf die Albuminurie mit dem kardiovaskulären Risiko korreliert wurde. Es konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion der Mikroalbuminurie mit einer verbesserten kardiovaskulären Prognose einhergeht. Der prädiktive Wert der Änderungen der Albuminausscheidungsrate wurde darüber hinaus in einer kürzlich publizierten post hoc Analyse der ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global

Endpoint Trial) und der TRANSCEND (Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease) Studien bestätigt [15].

ACE Hemmer und AT1-Rezeptor Antagonisten werden aufgrund ihrer bekannten und gut studierten antiproteinurischen Wirkungen, vor allem bei Patienten mit klinischer Proteinurie ,aber auch bei denen mit Albuminausscheidungsraten im „mikroalbuminurischen" Bereich, bevorzugt eingesetzt [16].

Da die Albuminurie ein leicht erfassbarer und früher Marker eines generellen Endothelschadens ist, scheint die Primärprävention einer Mikroalbuminurie ein nützlicher therapeutischer Ansatz zu sein, um kardiovaskuläre und renale Komplikationen zu verhindern. Die 2011 unter unserer Federführung im New England Journal of Medicine publizierte ROADMAP (Randomized Olmesartan And Diabetes Microalbuminuri A Prevention) Studie ist der Frage nachgegangen, ob der Angiotensinrezeptorenblocker Olmesartan das Neuauftreten von Mikroalbuminurie bei Diabetikern mit guter Blutdruckeinstellung verzögern oder verhindern kann [17]. 4447 Typ II Diabetiker mit einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor und Normoalbuminurie erhielten 40mg Olmesartan oder Plazebo. Um den Einfluss des Blutdruckes möglichst gering zu halten, wurden in beiden Gruppen leitliniengerechte Zielwerte angestrebt. Während der über 3-jährigen Beobachtungsdauer der Studie, lag der Blutdruck im Mittel bei 126/74 mmHg in der Verumgruppe und bei 129/76mmHg in der Kontrollgruppe. Der Blutdruck 42 Monate nach Studienbeginn lag im Zielbereich (<130/80mmHg) in knapp 80% der mit Olmesartan behandelten Patienten und in 71% der Patienten der Kontrollgruppe. Mikroalbuminurie entwickelte sich in 8,2% der Patienten der Olmersartangruppe und in 9,8% der Patienten der Plazebogruppe. Olmesartan verlängerte den Zeitpunkt bis zur ersten Manifestation der Mikroalbuminurie (primärer Endpunkt) um 23% (Abbildung 1).

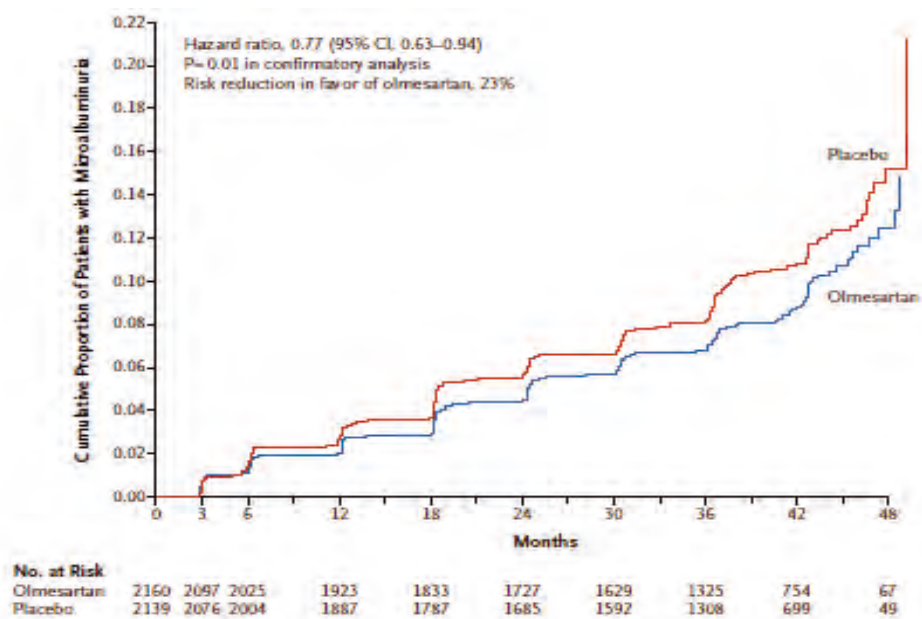


Abb. 1: Abbildung 1: Neuauftreten von Mikroalbuminurie in beiden Studiengruppen während der 48-monatigen Beobachtungszeit (Adaptiert nach Ref 36 mit Permission)

Patienten mit systolischen Blutdruckwerten >135mmHg, besserer Einstellung des Diabetes (HbA1c <7,3 %), niedrigerer eGFR (< 84 ml/min 1,73m2) und höheren Albumin/Kreatinin Quotienten (>4mg/g) profitierten am meisten von der Therapie mit Angiotensinrezeptorenblocker. Nichtfatale kardiovaskuläre Ereignisse entwickelten sich in 81 Patienten der Olmesartangruppe (3,6%) und in 91 Patienten der Kontrollgruppe (4,1%). Kardiovaskuläre Todesfälle waren jedoch häufiger in den mit Olmesartan behandelten Patienten (15 vs. 3 Patienten oder 0,7 vs 0,1 %, P=0,01), ein Unterschied der zum grössten Teil auf eine höhere kardiovaskuläre Todesrate bei denen mit manifester koronarer Herzerkrankung zurückzufuhren war. Ursächlich für diese Beobachtung war am ehesten die stärkere Blutdrucksenkung in der Olmesartangruppe und in den neuesten Empfehlungen der ESH und ESC wird von einer Senkung des Blutdruckes auf Werte von <120/70 mmHg bei Patienten mit KHK abgeraten. Interessanterweise fand sich in der ROADMAP Studie in einer post-hoc Analyse bei Patienten ohne KHK eine signifikante Abnahme an kardialen Ereignissen. Diese Ergebnisse unterstützen das Konzept, das eine Verhinderung des Auftretens einer „Indikators" Albuminurie langfristig mit einer Verminderung des Gefäßschadens einhergeht.

Fazit für die Praxis

Die Mikroalbuminurie ist ein renaler Marker für eine generalisierte Endothel- und Organschädigung, der neben dem Risiko für eine Nierenfunktionsverschlechterung auch eng mit dem Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen verbunden ist. So ermöglicht die gemeinsame Beurteilung der GFR und der Albuminurie eine deutlich bessere Risikostratifizierung von Patienten mit Nierenerkrankungen. Obwohl eine Vielzahl von retrospektiven Studiendaten ausreichend belegen, dass die Reduktion einer manifesten Mikroalbuminurie zur Abnahme des kardiovaskulären und renalen Risikos führen kann, hat sich das noch nicht prospektiv bestätigt. Nichtsdestotrotz, unterstreichen diese Daten die große klinische Bedeutung der Verlaufskontrolle der Mikroalbuminurie bei Patienten mit Diabetes mellitus und Hypertonie. Angiotensinrezeptorenblocker und ACE Hemmer können das Risiko für das Auftreten einer Mikroalbuminurie verringern bzw. ihre Manifestation zeitlich verzögern, die Frage aber ob dies mit einer signifikanten Reduktion des kardiovaskulären und renalen Risikos einhergeht ist noch nicht abschließend zu beantworten. Derzeit werden die ROADMAP Studiendaten noch weiter ausgewertet und Subanalysen durchgeführt, um die aufgeworfenen Fragen weiter zu beantworten.

Förderung: ROADMAP Studie (Daiichi-Sankyo), zusätzlich werden weitere Projekte zur Erforschung der Albuminurie vom BMBF und der EU gefördert.

Literatur:

1. Mogensen CE, Christensen CK. N Engl J Med 1984;311:89-93.

2. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, et al. Lancet 1982;1:1430-2.

3. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, et al. Circulation 2002;106:1777-82.

4. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, et al. Circulation 2005;112:969-75.

5. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, et al. Ann Intern Med 2003;139:901-6.

6. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 J Hypertens 2007;25:1105-87.

7. ADiabetes Care 2005;28 Suppl 1:S4-S36.

8. Parving HH, Lewis JB, Ravid M, et al. Kidney Int 2006;69:2057-63.

9. Tapp RJ, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Am J Kidney Dis 2004;44:792-8.

10. Wachtell K, Palmieri V, Olsen MH, et al. Am Heart J 2002;143:319-26.

10. Hillege HL, Janssen WM, Bak AA, et al. J Intern Med 2001;249:519-26.

11. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. J Clin Invest 2006;116:288-96.

12. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, et al. Lancet 2010;375:2073-81.

13. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Kidney Int 2011;79:1341-52.

14. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, et al. Kidney Int 2011;80:93-104.

14. Stehouwer CD, Smulders YM. J Am Soc Nephrol 2006;17:2106-11.

15. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, et al. J Am Soc Nephrol 2011;22:1353-64.

16. Menne J, Chatzikyrkou C, Haller H. J Hypertens 2010;28:1983-94.

17. Haller H, Ito S, Izzo JL,Jr, et al. N Engl J Med 2011;364:907-17.

■ Projektleitung: Menne, Jan, PD Dr. med.; Förderung: BMBF, EU, Daiichi Sankyo

Weitere Forschungsprojekte

Die Rolle des Endothels bei akuten und chronischen Nieren- und Gefäßerkrankungen
■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, BMBF

A) Grundlagenwissenschaftlich: Mechanismen der Proteinurieentstehung B) Klinisch: Renale Co-Morbidität nach Transplantation solider Organe und des Knochenmarks
■ Projektleitung: Schiffer, Mario (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Diverse MHH-interne, nationale und internationale Kooperationen; Förderung: DFG, SFB, IFB-Tx

Molekulare Schäden der Altersniere
■ Projektleitung: Schmitt, Roland, (Dr. med.); Förderung: DFG, SFB, Werner-Jackstädt-Stiftung, Deutsche Nierenstiftung

Regulation von Entzündungsprozessen bei Niereninsuffizienz
■ Projektleitung: von Vietinghoff, Sibylle (Dr. med.); Förderung: Intern, HiLF

Vaskuläre Biologie
■ Projektleitung: Dumler, Inna (Prof. Dr. rer.nat.); Förderung: BMBF, DFG, Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Nephrologische Intensivtherapie/Pharmakokinetik
■ Projektleitung: Kielstein, Jan T. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Diverse MHH-interne Kooperationen und nationale Kooperation Magdeburg; Förderung: Caridian BCT Europe, Fresenius Medical Care

Nicht-invasive Diagnose der akuten Rejektion bei Nierentransplantatempfängern mittels Massenspektrometrie in Urinproben - Studie
■ Projektleitung: Gwinner, Wilfried (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, IFB-Tx

Mechanismen des Ischämie-Reperfusionsschadens
■ Projektleitung: Güler, Faikah (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

Mechanismen der therapieresistenten Hypertonie
■ Projektleitung: Menne, Jan (PD Dr. med.); Förderung: BMBF, EU, Wirtschaft

Inflammation und kardiovaskuläre Erkrankungen bei Transplantationen
■ Projektleitung: Schmidt, Bernhard (PD Dr. med.); Förderung: ESAC, Wirtschaft

Vaskulitis und Nierenerkrankungen

- Projektleitung: Wagner, Annette (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsches Stiftungszentrum, IFB-TX, Wirtschaft

Mechanismen der akuten und chronischen Transplantatrejektion

- Projektleitung: Einecke, Gunilla (Dr. med.); Förderung: SFB

Originalpublikationen

Abe C, Dietrich F, Gajula P, Benz M, Vogel KP, van Gastel M, Illenberger S, Ziegler WH, Steinhoff HJ. Monomeric and dimeric conformation of the vinculin tail five-helix bundle in solution studied by EPR spectroscopy. Biophys J; 2011;101(7):1772-1780

Agustian PA, Schiffer M, Gwinner W, Schäfer I, Theophile K, Modde F, Bockmeyer CL, Traeder J, Lehmann U, Grosshennig A, Kreipe HH, Bröcker V, Becker JU. Diminished met signaling in podocytes contributes to the development of podocytopenia in transplant glomerulopathy. Am J Pathol; 2011;178(5):2007-2019

Arns W, Budde K, Eitner F, Gwinner W, Hugo C, Pressmar K, Weimann A, Witzke O. Umstellung von einem Calcineurin-Inhibitor auf eine Sirolimus-basierte Therapie nach Nierentransplantation. Eine Aktualisierung der bestehenden Konsensus-Empfehlungen. Dtsch Med Wochenschr; 2011;136(49):2554-2559

Beutel G, Wiesner O, Eder M, Hafer C, Schneider AS, Kielstein JT, Kühn C, Heim A, Ganzenmüller T, Kreipe HH, Haverich A, Tecklenburg A, Ganser A, Welte T, Hoeper MM. Virus-associated hemophagocytic syndrome as a major contributor to death in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection. Crit Care; 2011;15(2):R80

Bugnicourt JM, Silveira CD, Bengrine A, Godefroy O, Baumbach G, Sevestre H, Bode-Boeger SM, Kielstein JT, Massy ZA, Chillon JM. Chronic renal failure alters endothelial function in cerebral circulation in mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol; 2011;301(3):H1143-52

Burhenne H, Kielstein JT, Burkhardt O, Kaever V. Quantitative analysis of the antifungal drug anidulafungin by LC-online SPE-MS/MS in human plasma. Biomed Chromatogr; 2011;DOI: 10.1002/bmc.1732

Chatzikyrkou C, Clajus C, Haubitz M, Hafer C. Hypercalcemia and pneumocystis Pneumonia after kidney transplantation: report of an exceptional case and literature review. Transpl Infect Dis; 2011;13(5):496-500

David S, Ghosh CC, Kümpers P, Shushakova N, Van Slyke P, Khankin EV, Karumanchi SA, Dumont D, Parikh SM. Effects of a synthetic PEG-ylated Tie-2 agonist peptide on endotoxemic lung injury and mortality. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol; 2011;300(6):L851-62

David S, John SG, Jefferies HJ, Sigrist MK, Kümpers P, Kielstein JT, Haller H, McIntyre CW. Angiopoietin-2 levels predict mortality in CKD patients. Nephrol Dial Transplant; 2011;DOI: 10.1093/ndt/gfr551

David S, Park JK, Meurs M, Zijlstra JG, Koenecke C, Schrimpf C, Shushakova N, Gueler F, Haller H, Kümpers P. Acute administration of recombinant Angiopoietin-1 ameliorates multiple-organ dysfunction syndrome and improves survival in murine sepsis. Cytokine; 2011;55(2):251-259

de Freitas DG, Sellares J, Mengel M, Chang J, Hidalgo LG, Famulski KS, Sis B, Einecke G, Halloran PF. The Nature of Biopsies with „Borderline Rejection" and Prospects for Eliminating This Category. Am J Transplant; 2012;12(1):191-201

Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, Eitner F, Appel GB, Contreras G, Lisk L, Solomons N, ALMS Group. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. N Engl J Med; 2011;365(20):1886-1895

Eckardt KU, Barthlein B, Baid-Agrawal S, Beck A, Busch M, Eitner F, Ekici AB, Floege J, Gefeller O, Haller H, Hilge R, Hilgers KF, Kielstein JT, Krane V, Kottgen A, Kronenberg F, Oefner P, Prokosch HU, Reis A, Schmid M, Schaeffner E, Schultheiss UT, Seuchter SA, Sitter T, Sommerer C, Walz G, Wanner C, Wolf G, Zeier M, Titze S. The German Chronic Kidney Disease (GCKD) study: design and methods. Nephrol Dial Transplant; 2011;DOI: 10.1093/ndt/gfr456

Eden G, Archinti M, Furlan F, Murphy R, Degryse B. The urokinase receptor interactome. Curr Pharm Des; 2011;17(19):1874-1889

Eden G, Busch M, Kühn-Velten WN, Schneider A, Kielstein JT. Successful treatment of life-threatening pentoxifylline intoxication by high-flux hemodialysis. Clin Nephrol; 2011;75(2):171-173

Erdbruegger U, Scheffner I, Mengel M, Schwarz A, Verhagen W, Haller H, Gwinner W. Impact of CMV infection on acute rejection and long-term renal allograft function: a systematic analysis in patients with protocol biopsies and indicated biopsies. Nephrol Dial Transplant; 2012;27(1):435-443

Fleig S, Brunkhorst R. Hyperemesis and a High Water Bill. Z Gastroenterol; 2011;49(11):1479-1481

Greinacher A, Friesecke S, Abel P, Dressel A, Stracke S, Fiene M, Ernst F, Selleng K, Weissenborn K, Schmidt BM, Schiffer M, Felix SB, Lerch MM, Kielstein JT, Mayerle J. Treatment of severe neurological deficits with IgG depletion through immunoadsorption in patients with Escherichia coli O104:H4-associated haemolytic uraemic syndrome: a prospective trial. Lancet; 2011;378(9797):1166-1173

Habicht A, Bröker V, Blume C, Lorenzen J, Schiffer M, Richter N, Klempnauer J, Haller H, Lehner F, Schwarz A. Increase of infectious complications in ABO-incompatible kidney transplant recipients-a single centre experience. Nephrol Dial Transplant; 2011;26(12):4124-4131

Hafer C, Becker T, Kielstein JT, Bahlmann E, Schwarz A, Grinzoff N, Drzymala D, Bonnard I, Richter N, Lehner F, Klempnauer J, Haller H, Traeder J, Fliser D. High-dose erythropoietin has no effect on short- or long-term graft function following deceased donor kidney transplantation. Kidney Int; 2011;DOI: 10.1038/ki.2011.349

Haghikia A, Hiss M, Ringe KI, Schoenenberger E, Fischer D, Haller H, Gwinner W. Organ transplants do not escape paradoxical embolisms. Transpl Int; 2012;25(3):e34-e37

Haller H. Häufige Infektionen in der inneren Medizin. Internist (Berl); 2011;52(9):1025

Haller H. Was ist gesichert in der Therapie 2011? Internist (Berl); 2011;52(12):1385

Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, Mimran A, Rabelink TJ, Ritz E, Ruilope LM, Rump LC, Viberti G, ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med; 2011;364(10):907-917

Haller H, Strauer BE. Endorganschaden bei Diabetes. Internist (Berl); 2011;52(5):493-494

Jäger MD, Kaaden S, Emmanouilidis N, Lück R, Beckmann JH, Güner Z, Kespohl H, Glockzin K, Aselmann H, Kaudel CP, Schwarz A, Zapf A, Klempnauer J, Scheumann GF. Effect of incomplete parathyroidectomy preserving entire parathyroid glands on renal graft function. Arch Surg; 2011;146(6):704-710

Jansen A, Kielstein JT. The new face of enterohaemorrhagic Escherichia coli infections. Euro Surveill; 2011;16(25):19898

Januszewicz A, Ritz E, Viberti G, Mimran A, Rabelink AJ, Rump LC, Ruilope LM, Katayama S, Ito S, Izzo JL Jr, Haller H. Office and ambulatory pulse pressure-association with clinical characteristics and cardiovascular risk factors in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes (ROADMAP study). J Hum Hypertens; 2011;25(11):679-685

Khateeb J, Kiyan Y, Aviram M, Tkachuk S, Dumler I, Fuhrman B. Urokinase-Type Plasminogen Activator Downregulates Paraoxonase 1 Expression in Hepatocytes by Stimulating Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma Nuclear Export. Arterioscler Thromb Vasc Biol; 2011;DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.239889

Kielstein JT, Burkhardt O. Dosing of Antibiotics in Critically Ill Patients Undergoing Renal Replacement Therapy. Curr Pharm Biotechnol; 2011;

Kielstein JT, Suntharalingam M, Perthel R, Rong S, Martens-Lobenhoffer J, Jäger K, Bode-Böger SM, Nave H. Asymmetric dimethylarginine may mediate increased heat pain threshold in experimental chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant; 2012;27(3):899-902

Kielstein JT, Tolk S, Hafer C, Heiden A, Wiesner O, Kuhn C, Hadem J, Hoeper MM, Fischer S. Effect of acute kidney injury requiring extended dialysis on 28 day and 1 year survival of patients undergoing interventional lung assist membrane ventilator treatment. BMC Nephrol; 2011;12:15

Kielstein JT, Veldink H, Martens-Lobenhoffer J, Haller H, Perthel R, Lovric S, Lichtinghagen R, Kliem V, Bode-Böger SM. Unilateral nephrectomy causes an abrupt increase an inflammatory mediators and a simultaneous decrease in plasma ADMA - a study in living kidney donors. Am J Physiol Renal Physiol; 2011;301(5):F1042-F1046

Kiyan Y, Limbourg A, Kiyan R, Tkachuk S, Limbourg FP, Ovsianikov A, Chichkov BN, Haller H, Dumler I. Urokinase Receptor Associates With Myocardin to Control Vascular Smooth Muscle Cells Phenotype in Vascular Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol; 2012;32(1):110-122

Kosel M, Wild W, Bell A, Rothe M, Lindschau C, Steinberg CE, Schunck WH, Menzel R. Eicosanoid formation by a cytochrome P450 isoform expressed in the pharynx of Caenorhabditis elegans. Biochem J; 2011;435(3):689-700

Kracht D, Shroff R, Baig S, Doyon A, Jacobi C, Zeller R, Querfeld U, Schaefer F, Wuhl E, Schmidt BM, Melk A. Validating a New Oscillometric Device for Aortic Pulse Wave Velocity Measurements in Children and Adolescents. Am J Hypertens; 2011;24(12):1294-1299

Kraemer R, Knobloch K, Lorenzen J, Breuing KH, Koennecker S, Rennekampff HO, Vogt PM. Severe Burn Injuries Caused by Bioethanol Design Fireplaces-An Overview on Recreational Fire Threats. J Burn Care Res; 2011;32(2):173-177

Kraemer R, Knobloch K, Lorenzen J, Papst S, Vogt PM. Free flap skin temperature correlates to microcirculatory free flap capillary blood flow. Plast Reconstr Surg; 2011;127(6):166e-7e

Kraemer R, Lorenzen J, Kabbani M, Herold C, Busche M, Vogt PM, Knobloch K. Acute effects of remote ischemic preconditioning on cutaneous microcirculation - a controlled prospective cohort study. BMC Surg; 2011;11(1):32

Kraemer R, Lorenzen J, Knobloch K, Papst S, Kabbani M, Koennecker S, Vogt PM. Free flap microcirculatory monitoring correlates to free flap temperature assessment. J Plast Reconstr Aesthet Surg; 2011;64(10):1353-1358

Kraemer R, Lorenzen J, Wuerfel W, Papst S Busche M, Knobloch K, Vogt PM. Elimination of Environmental Effects on Temperature Assessment in Clinical Postoperative Free Flap Monitoring - a Prospective Cohort Study. Ano; 2011;S1:001. doi:10.4172/2161-1173.S1-001

Kümpers P, Gueler F, David S, Slyke PV, Dumont DJ, Park JK, Bockmeyer CL, Parikh SM, Pavenstadt H, Haller H, Shushakova N. The Synthetic Tie2 Agonist Peptide Vasculotide Protects Against Vascular Leakage and Reduces Mortality in Murine Abdominal Sepsis. Crit Care; 2011;15(5):R261

Kunzendorf U, Karch H, Werber D, Haller H. Recent outbreak of hemolytic uremic syndrome in Germany. Kidney Int; 2011;80(9):900-902

Li L, Mühlfeld C, Niemann B, Pan R, Li R, Hilfiker-Kleiner D, Chen Y, Rohrbach S. Mitochondrial biogenesis and PGC-1alpha deacetylation by chronic treadmill exercise: differential response in cardiac and skeletal muscle. Basic Res Cardiol; 2011;106(6):1221-1234

Lindschau C, Kirsch T, Klinge U, Kolkhof P, Peters I, Fiebeler A. Dehydroepiandrosterone-Induced Phosphorylation and Translocation of FoxO1 Depend on the Mineralocorticoid Receptor. Hypertension; 2011;58(3):471-478

Lorenzen JM, David S, Richter A, de Groot K, Kielstein JT, Haller H, Thum T, Fliser D. TLR-4+ peripheral blood monocytes and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease-a prospective follow-up study. Nephrol Dial Transplant; 2011;26(4):1421-1424

Lorenzen JM, Kielstein JT, Hafer C, Gupta SK, Kumpers P, Faulhaber-Walter R, Haller H, Fliser D, Thum T. Circulating miR-210 predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. Clin J Am Soc Nephrol; 2011;6(7):1540-1546

Lorenzen JM, Thum T, Eisenbach GM, Haller H, Kielstein JT. Conversion from conventional in-centre thrice-weekly haemodialysis to short daily home haemodialysis ameliorates uremia-associated clinical parameters. Int Urol Nephrol; 2011;DOI: 10.1007/s11255-011-9918-9

Lorenzen JM, Volkmann I, Fiedler J, Schmidt M, Scheffner I, Haller H, Gwinner W, Thum T. Urinary miR-210 as a mediator of acute T-cell mediated rejection in renal allograft recipients. Am J Transplant; 2011;11(10):2221-2227

Lovric S, Kielstein JT, Kayser D, Bröcker V, Becker JU, Hiss M, Schiffer M, Sommerwerck U, Haller H, Struber M, Welte T, Gottlieb J. Combination of everolimus with calcineurin inhibitor medication resulted in post-transplant haemolytic uraemic syndrome in lung transplant recipients-a case series. Nephrol Dial Transplant; 2011;26(9):3032-3038

Lu X, Li N, Shushakova N, Schmitt R, Menne J, Susnik N, Meier M, Leitges M, Haller H, Gueler F, Rong S. C57BL/6 and 129/Sv mice: genetic difference to renal ischemia-reperfusion. J Nephrol; 2011;DOI: 10.5301/jn.5000053

Mahfoud F, Vonend O, Bruck H, Clasen W, Eckert S, Frye B, Haller H, Hausberg M, Hoppe UC, Hoyer J, Hahn K, Keller T, Krämer BK, Kreutz R, Potthoff SA, Reinecke H, Schmieder R, Schwenger V, Kintscher U, Böhm M, Rump LC, Arbeitsgemeinschaft Herz und Niere der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung eVund der Deutschen Gesellschaft fur Nephrologie eVsowie der Deutschen Hochdruckliga e V DHL(R) - DeutscheGesellschaft fur Hypertonie und Prävention. Interventionelle renale Sympathikusdenervation zur Behandlung der therapieresistenten Hypertonie. Dtsch Med Wochenschr; 2011;136(47):2418-0031-1272580. Epub 2011 Nov 2

Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ Jr, Bennett WM, Decker BS, Eckardt KU, Golper T, Grabe DW, Kasiske B, Keller F, Kielstein JT, Mehta R, Mueller BA, Pasko DA, Schaefer F, Sica DA, Inker LA, Umans JG, Murray P. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease-a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int; 2011;80(11):1122-1137

May M, Gueler F, Barg-Hock H, Heiringhoff KH, Engeli S, Heusser K, Diedrich A, Brandt A, Strassburg CP, Tank J, Sweep FC, Jordan J. Liver afferents contribute to water drinking-induced sympathetic activation in human subjects: a clinical trial. PLoS One; 2011;6(10):e25898

Mederacke I, Potthoff A, Meyer-Olson D, Meier M, Raupach R, Manns MP, Wedemeyer H, Tillmann HL. HCV core antigen testing in HIV- and HBV-coinfected patients, and in HCV-infected patients on hemodialysis. J Clin Virol; 2012;53(2):110-115

Meier-Kriesche HU, Merville P, Tedesco-Silva H, Heemann U, Kes P, Haller H, Rostaing L, Gafner N, Bernasconi C. Mycophenolate mofetil initiation in renal transplant patients at different times posttransplantation: the TranCept Switch study. Transplantation; 2011;91(9):984-990

Menne J, Haller H. Diabetische Nephropathie. Internist (Berl); 2011;52(5):495-504

Metzger J, Chatzikyrkou C, Broecker V, Schiffer E, Jaensch L, Iphoefer A, Mengel M, Mullen W, Mischak H, Haller H, Gwinner W. Diagnosis of subclinical and clinical acute T-cell-mediated rejection in renal transplant patients by urinary proteome analysis. Proteomics Clin Appl; 2011;5(5-6):322-333

Meyer-Schwesinger C, Lange C, Bröcker V, Andina Agustian P, Lehmann U, Raabe A, Brinkmeyer M, Kobayashi E, Schiffer M, Büsche G, Kreipe HH, Thaiss F, Becker JU. Bone marrow-derived progenitor cells do not contribute to podocyte turnover in the puromycin aminoglycoside and renal ablation models in rats. Am J Pathol; 2011;178(2):494-499

Neumann CL, Menne J, Rieken EM, Fischer N, Weber MH, Haller H, Schulz EG. Blood pressure telemonitoring is useful to achieve blood pressure control in inadequately treated patients with arterial hypertension. J Hum Hypertens; 2011;25(12):732-738

Nowicki M, Rychlik I, Haller H, Warren M, Suchower L, Gause-Nilsson I, Schützer KM. Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: a randomised controlled 52-week efficacy and safety study. Int J Clin Pract; 2011;65(12):1230-1239

Nowicki M, Rychlik I, Haller H, Warren ML, Suchower L, Gause-Nilsson I, D1680C00007 Investigators. Saxagliptin improves glycaemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. Diabetes Obes Metab; 2011;13(6):523-532

Pape L, Lehner F, Blume C, Ahlenstiel T. Pediatric kidney transplantation followed by de novo therapy with everolimus, low-dose cyclosporine a, and steroid elimination: 3-year data. Transplantation; 2011;92(6):658-662

Peng D, Wang F, Li N, Zhang Z, Song R, Zhu Z, Ruan L, Sun M. Single cysteine substitution in Bacillus thuringiensis Cry7Ba1 improves the crystal solubility and produces toxicity to Plutella xylostella larvae. Environ Microbiol; 2011;13(10):2820-2831

Quack I, Woznowski M, Potthoff SA, Palmer R, Königshausen E, Sivritas S, Schiffer M, Stegbauer J, Vonend O, Rump LC, Sellin L. PKC alpha mediates beta-arrestin2-dependent nephrin endocytosis in hyperglycemia. J Biol Chem; 2011;286(15):12959-12970

Riediger F, Quack I, Qadri F, Hartleben B, Park JK, Potthoff SA, Sohn D, Sihn G, Rousselle A, Fokuhl V, Maschke U, Purfürst B, Schneider W, Rump LC, Luft FC, Dechend R, Bader M, Huber TB, Nguyen G, Muller DN. Prorenin Receptor Is Essential for Podocyte Autophagy and Survival. J Am Soc Nephrol; 2011;22(12):2193-2202

Rong S, Park JK, Kirsch T, Yagita H, Akiba H, Boenisch O, Haller H, Najafian N, Habicht A. The TIM-1:TIM-4 pathway enhances renal ischemia-reperfusion injury. J Am Soc Nephrol; 2011;22(3):484-495

Sankaran VG, Menne J, Heller R. Heterozygous disruption of human SOX6 is insufficient to impair erythropoiesis or silencing of fetal hemoglobin. Blood; 2011;117(16):4396-4397

Schmieder RE, Schmidt BM, Raff U, Bramlage P, Dörfler A, Achenbach S, Schwab J, Kolominsky-Rabas P. Cerebral microangiopathy in treatment-resistant hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich); 2011;13(8):582-587

Schmitt R. Mechanismen der renalen Fibrose. Nephrologe; 2011;DOI: 10.1007/s11560-011-0582-y

Schmitt R, Becker JU, Schwarz A. Akutes Nierenversagen nach extrakorporaler Stoßwellenlithotripsie. Nephrologe; 2011;6(5):439-442

Schneider MP, Schmidt BM, John S, Schmieder RE. Effects of statin treatment on endothelial function, oxidative stress and inflammation in patients with arterial hypertension and normal cholesterol levels. J Hypertens; 2011;29(9):1757-1764

Schulz EG, Neumann CL, Menne J, Schettler V, Mackenbrock C, Popov AF, Hagenah GC, Hinz J, Bargfeldt M, Gasser T, Haller H, Hermann M. An Erythropoietin Gene Polymorphism in the Hypoxia-Responsive Element at Position 3434 Is Possibly Associated with Hypertension. Kidney Blood Press Res; 2011;35(2):71-76

Schwarz A, Merkel S, Leitolf H, Haller H. The effect of cinacalcet on bone remodeling and renal function in transplant patients with persistent hyperparathyroidism. Transplantation; 2011;91(5):560-565

Sellares J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, Hidalgo LG, Famulski K, Matas A, Halloran PF. Understanding the Causes of Kidney Transplant Failure: The Dominant Role of Antibody-Mediated Rejection and Nonadherence. Am J Transplant; 2012;12(2):388-399

Sörensen I, Rong S, Susnik N, Gueler F, Shushakova N, Albrecht M, Dittrich AM, von Vietinghoff S, Becker JU, Melk A, Bohlmann A, Reingruber S, Petzelbauer P, Haller H, Schmitt R. B{beta}15-42 Attenuates the Effect of Ischemia-Reperfusion Injury in Renal Transplantation. J Am Soc Nephrol; 2011;22(10):1887-1896

Sörensen I, Susnik N, Inhester T, Degen JL, Melk A, Haller H, Schmitt R. Fibrinogen, acting as a mitogen for tubulointerstitial fibroblasts, promotes renal fibrosis. Kidney Int; 2011;80(10):1035-1044

Strauer BE, Haller H. Kardiovaskuläre Risikoreduktion. Internist (Berl); 2012;53(1):5

The German EHEC-HUS Registry. The German 2011 epidemic of Shiga toxin-producing E. Coli-the nephrological view. Nephrol Dial Transplant; 2011;26(9):2723-2726

Tkachuk N, Tkachuk S, Patecki M, Kusch A, Korenbaum E, Haller H, Dumler I. The tight junction protein ZO-2 and Janus kinase 1 mediate intercellular communications in vascular smooth muscle cells. Biochem Biophys Res Commun; 2011;410(3):531-536

Tony HP, Burmester G, Schulze-Koops H, Grunke M, Henes J, Kötter I, Haas J, Unger L, Lovric S, Haubitz M, Fischer-Betz R, Chehab G, Rubbert-Roth A, Specker C, Weinerth J, Holle J, Müller-Ladner U, König R, Fiehn C, Burgwinkel P, Budde K, Sörensen H, Meurer M, Aringer M, Kieseier B, Erfurt-Berge C, Sticherling M, Veelken R, Ziemann U, Strutz F, von Wussow P, Meier FM, Hunzelmann N, Schmidt E, Bergner R, Schwarting A, Eming R, Hertl M, Stadler R, Schwarz-Eywill M, Wassenberg S, Fleck M, Metzler C, Zettl U, Westphal J, Heitmann S, Herzog AL, Wiendl H, Jakob W, Schmidt E, Freivogel K, Dörner T, GRAID investigators. Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID). Arthritis Res Ther; 2011;13(3):R75

Tossidou I, Niedenthal R, Klaus M, Teng B, Worthmann K, King BL, Peterson KJ, Haller H, Schiffer M. CD2AP regulates SUMOylation of CIN85 in podocytes. Mol Cell Biol; 2012;32(6):1068-1079

Trebst C, Bronzlik P, Kielstein JT, Schmidt BM, Stangel M. Immunoadsorption Therapy for Steroid-Unresponsive Relapses in Patients with Multiple Sclerosis. Blood Purif; 2011;33(1-3):1-6

von Leitner EC, Klinke A, Atzler D, Slocum JL, Lund N, Kielstein JT, Maas R, Schmidt-Haupt R, Pekarova M, Hellwinkel O, Tsikas D, D'Alecy LG, Lau D, Willems S, Kubala L, Ehmke H, Meinertz T, Blankenberg S, Schwedhelm E, Gadegbeku CA, Böger RH, Baldus S, Sydow K. Pathogenic Cycle Between the Endogenous Nitric Oxide Synthase Inhibitor Asymmetrical Dimethylarginine and the Leukocyte-Derived Hemoprotein Myeloperoxidase. Circulation; 2011;124(24):2735-2745

von Vietinghoff S, Koltsova EK, Mestas J, Diehl CJ, Witztum JL, Ley K. Mycophenolate mofetil decreases atherosclerotic lesion size by depression of aortic T-lymphocyte and interleukin-17-mediated macrophage accumulation. J Am Coll Cardiol; 2011;57(21):2194-2204

Wenzel K, Rajakumar A, Haase H, Geusens N, Hubner N, Schulz H, Brewer J, Roberts L, Hubel CA, Herse F, Hering L, Qadri F, Lindschau C, Wallukat G, Pijnenborg R, Heidecke H, Riemekasten G, Luft FC, Muller DN, Lamarca B, Dechend R. Angiotensin II Type 1 Receptor Antibodies and Increased Angiotensin II Sensitivity in Pregnant Rats. Hypertension; 2011;58(1):77-84

Worthmann H, Chen S, Martens-Lobenhoffer J, Li N, Deb M, Tryc AB, Goldbecker A, Dong Q, Kielstein JT, Bode-Boger SM, Weissenborn K. High Plasma Dimethylarginine Levels are Associated with Adverse Clinical Outcome After Stroke. J Atheroscler Thromb; 2011;18(9):753-761

Wu J, Meng C, Shang H, Rong S, Zhang C, Hong J, Zhou X. Monoclonal antibody-based triple antibody sandwich-enzyme-linked immunosorbent assay and immunocapture reverse transcription-polymerase chain reaction for Odontoglossum ringspot virus detection. J Virol Methods; 2011;171(1):40-45

Yaddanapudi S, Altintas MM, Kistler AD, Fernandez I, Möller CC, Wei C, Peev V, Flesche JB, Forst AL, Li J, Patrakka J, Xiao Z, Grahammer F, Schiffer M, Lohmüller T, Reinheckel T, Gu C, Huber TB, Ju W, Bitzer M, Rastaldi MP, Ruiz P, Tryggvason K, Shaw AS, Faul C, Sever S, Reiser J. CD2AP in mouse and human podocytes controls a proteolytic program that regulates cytoskeletal structure and cellular survival. J Clin Invest; 2011;121(10):3965-3980

Zhang R, Georgiou M, Gwinner W, Zardo P, Haverich A, Bara C. Early posttransplantation hemoglobin level corresponds with chronic renal dysfunction in heart transplant recipients. Transplant Proc; 2011;43(5):1939-1943

Zhao Y, Wang Y, Shen D, Song R, Xu Q, Li Y, Cui H, Tang J, Wei L. Clinical characteristics of borderline ovarian tumors and stage I epithelial ovarian cancer: an analysis of 143 cases. Beijing Da Xue Xue Bao; 2011;43(1):123-128

Zhou Q, Zeng R, Xu C, Liu L, Chen L, Kou P, Pei G, Bai S, Zhang Y, Li C, Rong S, Han M, Xu G. Erbin inhibits TGF-beta1-induced EMT in renal tubular epithelial cells through an ERK-dependent pathway. J Mol Med (Berl); 2011;DOI: 10.1007/s00109-011-0833-4

Übersichtsarbeiten

Bertram A, Ley K. Protein kinase C isoforms in neutrophil adhesion and activation. Arch Immunol Ther Exp (Warsz); 2011;59(2):79-87

Chatzikyrkou C, Menne J, Gwinner W, Schmidt BM, Lehner F, Blume C, Schwarz A, Haller H, Schiffer M. Pathogenesis and management of hypertension after kidney transplantation. J Hypertens; 2011;29(12):2283-2294

Ghannoum M, Nolin TD, Lavergne V, Hoffman RS, EXTRIP workgroup. Blood purification in toxicology: nephrology's ugly duckling. Adv Chronic Kidney Dis; 2011;18(3):160-166

Linnenweber-Held S, Schmidt B, Menne J. Interventionelle Therapiestrategien bei resistenter Hypertonie. Nephrologe; 2011;6(6):479-487

Lorenzen JM, Haller H, Thum T. MicroRNAs as mediators and therapeutic targets in chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol; 2011;7(5):286-294

Müller-Deile J, Schiffer M. Renal involvement in preeclampsia: similarities to VEGF ablation therapy. J Pregnancy; 2011;2011:176973

Schiffer M, Kielstein JT. ABO-incompatible renal transplantation: From saline flushes to antigen-specific immunoadsorption-Tools to overcome the barrier. Korean J Hematol; 2011;46(3):164-168

Schmidt BM, Wagner AD. Hyperurikämie, Gicht, Pseudogicht und Begleiterkrankungen. Dtsch Med Wochenschr; 2011;136(48):2489-2491

Stieger N, Worthmann K, Schiffer M. The role of metabolic and haemodynamic factors in podocyte injury in diabetes. Diabetes Metab Res Rev; 2011;27(3):207-215

Teng B, Lukasz A, Schiffer M. The ADF/Cofilin-Pathway and Actin Dynamics in Podocyte Injury. Int J Cell Biol; 2012;2012:320531

Abstracts

2011 wurden 80 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Lorenzen, Johan Matthes (PD Dr. med.): Mechanismen und therapeutische Konzepte kardiovaskulärer Erkrankungen in der chronischen Niereninsuffizienz: Rolle von Osteopontin und microRNAs.

Promotionen

Fleig, Susanne (Dr. med.): Die Rolle des Hedgehog-Signalwegs in der Leberregeneration in einem Mausmodell der nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH).

Hellpap, Julian Paul Michael (Dr. med.): Angiopoietin-2 als Marker der endothelialen Aktivierung bei ANCA assoziierter Vaskulitis, Systemischem Lupus Erythematodes und terminaler Niereninsuffizienz.

Huang, Yi (Dr. med.): High glucose impairs endothelium-dependent vasodilation through PKC-mediated NADPH oxidase activation.

Hüsig-Linde, Cordula (Dr. med.): Pharmakokinetik von Levofloxacin und Moxifloxacin bei Intensivpatienten mit akutem Nierenversagen unter Behandlung mit Exrended Dialysis.

Lu, Xia (Dr. med.): Hypoxia induced renal fibrosis is mediated by PKC-[alpha][beta] signaling.

Stieger, Nicole (Dr. med. vet.): Glukosestoffwechsel in Podozyten.

Sukopp, Dorothea (Dr. med.): Chlamydiale und humane Hitzeschockprotein-Antikörper bei Chlamydia trachomatis-induzierter Arthritis.

Vahlbruch, Jutta Dorothea Elisabeth (Dr. med.): Einfluss von Standard- und Intensivierter „Sustained Low Efficiency Dialysis (SLED)" auf das Überleben von kritisch kranken Patienten mit akutem Nierenversagen: Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie.

Völker, Katrin (Dr. med.): Einfluss der Lipid-Apherese-Behandlung auf die c-fos-, c-jun-, egr-1- und hsp70-Gen-Expression in Leukozyten.

Worthmann, Kirstin (Dipl. Biochem.): Die Rolle der atypischen Protein Kinase C Isoformen PKC[lambda][iota] und PKC[zeta] in Podozyten.

Wissenschaftspreise

Schiffer, Mario, (Prof. Dr. med.): Jan-Brod Preis.

Auszeichnungen

Haller, Hermann, (Prof. Dr. med.): Ehrenprofessur der Huazhong University of Science and Technology in Wuhan, China.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Haller, Hermann, (Prof. Dr. med.): DFG Fachkollegium, Gutachter Medizinausschuss des Wissenschaftsrat WR.

Schiffer, Mario, (Prof. Dr. med.): Heisenberg Professur für Transplantationsnephrologie.

Kielstein, Jan, (Prof. Dr. med.): Teil-Herausgeber NDT (Nephrology, Dialysis, Transplantation.

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. Ein weiterführendes Projekt zur Beeinflussung der Tuberkuloseprogression durch Wachstumsfaktoren ist im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) verankert. 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 unter Leitung von S. Janciauskiene. Ein besonderes Augenmerk liegt auf der Erforschung von Alpha-1-Antitrypsin und seiner Rolle bei verschiedenen Lungenerkrankungen und bei der Entwicklung der Leberzirrhose, aber auch bei anderen entzündlichen Erkrankungen wie dem Morbus Crohn und Multipler Sklerose. Im Rahmen eines im SFB 587 geförderten Projekts wird hierbei der Zusammenhang zwischen Alpha-1-Antitrypsin, Entzündungen und der Entwicklung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung erforscht (siehe ausgewähltes Forsachungsprojekt.).

M. Hoeper 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 Verlaufsbeobachtung und Therapiesteuerung dieser Patienten. N. Nickel, der sich im Rahmen seiner Promotion intensiv mit diesen Themen befasst hat, arbeitet seit 01.10.2012 im Rahmen eines zweijährigen DFG Forschungsstipendiums zur Erforschung der Erforschung der genetischen Grundlagen der Endothelzellpahtophysiologie bei pulmonaler Hypertonie in Stanford tätig.

H. Golpon ist in Zusammenarbeit mit der Abt. Hämatologie/Onkologie federführend an der Entwicklung neuer Chemotherapeutika für das Bronchialkarzinom beteiligt. Zunehmend ist die Klinik für 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) als Teil des Deutsche Zentrums für Lungenforschung (DZL) etabliert. T. Welte ist stellvertretender Vorsitzender des DZL und gleichzeitig im Beirat des DZIF.
T. Welte ist Stiftungsratssvorsitzender der Stiftung des Kompetenznetzwerks ambulante Pneumonie (CAPNETZ).
Er ist Fachkollegiat im Fachkolleg 1 (Entzündung) der DFG.

Forschungsprojekte

Neuartige Anti-Protease unabhängige Effekte von alpha-1-Antitrypsin bei chronisch inflammatorischen Erkrankungen wie COPD und Lungenemphysem

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine weit verbreitet Krankheit, die aus der Interaktion von genetischen Faktoren und der Belastung durch Umweltfaktoren resultiert. Einzig der erbliche alpha-1-Antitrypsin (AAT)-Mangel konnte bisher als genetischer Risikofaktor für die COPD bestätigt werden. AAT ist ein im Körper im Überschuss vorkommender Serinproteaseinhibitor, der die neutrophile Elastase (NE) hemmt und vom SERPINA1-Gen auf Chromosom 14 kodiert wird. Die am meisten verbreitete Variante des schweren AAT-Mangels ist Folge einer Mutation, die im Austausch von Glutaminsäure durch Lysin an Position 342 resultiert (bekannt als das Z-Allel). Individuen mit dem sogenannten ZZ-Genotyp sind homozygot für das Z-Allel und haben einen um 90 % reduzierten Serum-AAT-Spiegel und ein dramatisch erhöhtes Risiko an COPD zu erkranken, vor allem wenn sie Zigarettenraucher sind. Obwohl das mit dem AAT-Mangel verbundene Emphysem nur ein spezielles Subphänomen der COPD darstellt, bietet es uns das beste Modell, die Ausbildung der COPD zu untersuchen, weil es 1. generelle pathogene Mechanismen der COPD-Entstehung bei Individuen mit normalen AAT-Spiegeln gemein hat und uns 2. eindeutige Evidenz für die physiologische und klinische Bedeutung von AAT bei Lungenerkrankungen liefert.

Ausgehend vom Protease/Antiprotease-Ungleichgewicht als einer Ursache des Lungenemphysems wurde die Steigerung des zirkulierenden AAT als Therapie für Emphysempatienten mit schwerem AAT-Mangel eingeführt. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass durch die Augmentation die AAT-Konzentration im Blut tatsächlich auf protektive Spiegel erhöht werden kann. Bei Patienten mit AAT-Mangel-Emphysem konnte bisher jedoch kein eindeutiger Benefit der AAT-Augmentationstherapie nachgewiesen werden. Offenbar sind weitere Untersuchungen zu biologischen Funktionen und molekularen Mechanismen des AAT-Proteins erforderlich, damit eine sinnvolle Therapie mit exogenem AAT entwickelt werden kann.

Unserer Arbeitsgruppe ist es in den letzten Jahren gelungen, das Wissen auf dem Gebiet der AAT-Forschung deutlich zu erweitern, vor allem durch Befunde, die darauf hinweisen, dass AAT neben der Elastaseinhibition weitere anti-inflammatorische Aktivitäten besitzt und dass nicht nur der genetisch vererbte AAT-Mangel, sondern auch funktionelle Mängel des AAT, die mit der Bildung von modifizierten AAT-Formen assoziiert sind, zur Entwicklung einer COPD führen können (Abbildung).

Das vorherrschende Modell für die Pathogenese des AAT-Mangel-Emphysems gründet sich auf einen gesteigerten Gewebeumbau als Ergebnis eines verminderten Proteolyseschutzes vor allem gegen NE. Die Elastase ist darüber hinaus an der gestörten Abtötung von Bakterien durch Neutrophile in der Lunge beteiligt, da sie den auf der Zelloberfläche gebundenen Chemokinrezeptors CXCR1 abspaltet. CXCR1-Fragmente können außerdem die Freisetzung von IL-8 über einen Toll-like Rezeptor 2-abhängigen Prozess stimulieren. Zusammengefasst würden AAT-Mangel und erhöhte Elastase-Spiegel dazu führen, dass sich bei einer bakteriellen Infektion die Situation verschlimmert, weil 1. die Invasion von neutrophilen Granulozyten in das Lungengewebe und die Freisetzung von reaktiven Sauerstoffmetaboliten gestei-

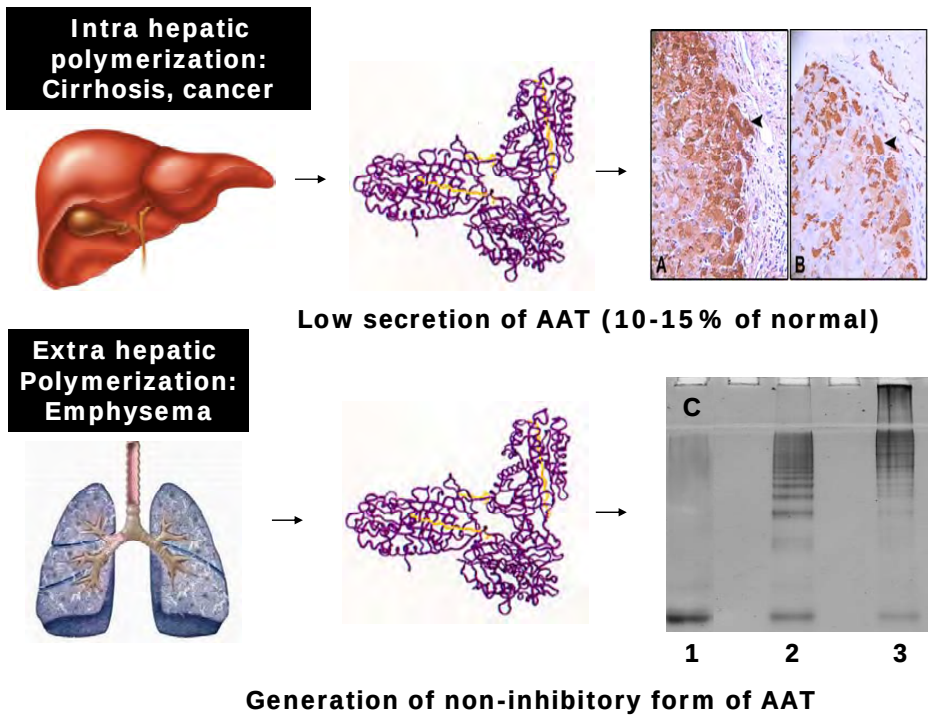


Abb.1: Polymerisierte AAT-Formen in Gewebe und Zirkulation beim genetisch vererbten AAT-Mangel. A und B, In den Hepatozyten akkumulierte Polymere von Z-AAT bei Homozygotie für das Z-Allel, gefärbt mit einem polyklonalen Antikörper für AAT (A) und mit ATZ11, einem monoklonalen Antikörper spezifisch für AAT-Polymere (B). Pfeile: AAT-Polymere. Z-AAT-Polymere können in der Zirkulation und im Gewebe nachgewiesen werden. Sie zeigen keine Proteinase-inhibierende Aktivität, und sind möglicherweise an der Pathogenese der Erkrankung beteiligt. C, native 6.5% Gelelektrophorese von AAT: 1, natives AAT, 2, Z-AAT-Polymere, in vitro; 3, Z-AAT-Polymere im Plasma.

gert wird und 2. die Elimination von Bakterien gestört ist. Tatsächlich ist das AAT-Mangel-Emphysem durch erhöhte Spiegel an freier Elastase und eine hohe Belastung mit Neutrophilen charakterisiert, was die wichtige Rolle von AAT bei der Regulation entzündlicher Geschehen kennzeichnet.

Um zu klären ob die Hemmung der Elastaseaktivität der einzige Mechanismus der anti-inflammatorischen Wirkung von AAT ist, haben wir das etablierte Modell der Lipopolysaccharid (LPS) induzierten akuten Lungenschädigung an wildtyp (wt) und NE ko [NE(-/-)] -Mäusen, sowie isolierte Neutrophile aus menschlichem Blut und aus Knochenmark von WT und NE(-/-)-Mäusen eingesetzt. Die Analyse der Lavageflüssigkeiten und Lungengewebe ergab, dass, unabhängig vom Maustyp, eine Vorbehandlung mit AAT die LPS induzierte Neutrophileninvasion und Steigerung der TNFa- und IL-8-Spiegel in der Lavageflüssigkeit und die durch LPS erhöhte Expression von TNFa, IL-1b, DNA damage inducible transcript 3 (DDIT3) und von X-Box Bindungsprotein 1 (XBP-1) im Lungenparenchym signifikant hemmen konnte. In einer komplementären Analyse an Lungengewebe von Patienten mit AAT-Mangel-Emphysem konnten wir zeigen, dass eine Langzeittherapie mit Prolastin® die DDTI3, XBP-1 und IL-1b-Expression im Vergleich zu nicht-behandelten Patienten senken konnte. Unsere Ergebnisse bestätigen, dass die biologischen Funktionen von AAT nicht ausschließlich auf der anti-Elastaseaktivität beruhen.

Darüber hinaus gibt es erste Hinweise auf einen Einfluss von AAT an der Ausbildung von „Neutrophil Extracellular Traps" (NETs), von extrazellulären Netzen, die aus mit anti-bakteriziden Substanzen wie Histonen und neutrophiler Elastase gespicktem, dekondensierten Chromatin bestehen und von Neutrophilen zur extrazellulären Bekämpfung von Bakterien freigesetzt werden können. In Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Anatomie und dem Institut für Biophysikalische Chemie der MHH sowie der Philipps-Universität Marburg konnten wir zeigen, dass AAT die NETs-Struktur verändert, was den Abbau dieser möglicherweise pro-inflammatorischen, extrazellulären Fibrillen fördern könnte, ein Prozess, der bei AAT-Mangel gestört sein könnte und die Ausbildung chronisch inflammatorischer Erkrankungen begünstigen könnte.

Die grundlegenden Mechanismen der Lungenschädigung in Folge eines AAT-Mangels beim Menschen können an Tiermodellen nur eingeschränkt untersuchen werden und Ergebnisse aus solchen Untersuchungen haben oft keinen direkten klinischen Nutzen. Deshalb arbeiten wir außerdem mit „precision-cut" Lungengewebeschnitten (PCLS) von explantierten Lungen (Patienten mit und ohne AAT-Mangel-Emphysem und Lungenkrebs, Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie, MHH und Fraunhofer Institut) um die Mechanismen hinter den anti-inflammatorischen Eigenschaften von AAT zu erforschen. Unter anderem möchten wir an diesem ex-vivo Modell die Rolle von AAT bei Lungenwachstum, -schädigung und -reparatur untersuchen sowie die Reversibilität von Lungenschäden. Ein weiterer Aspekt ist die Frage, ob eine Therapie mit AAT zur Behandlung von lungentransplantierten Patienten sinnvoll ist.

Im Rahmen unserer translationalen Forschung wenden wir primäre humane Zellkulturen, ex-vivo Modelle von explantierten Geweben sowie Tiermodelle an.

Weitere Forschungsprojekte

Studien über den Zusammenhang zwischen Alpha-1-Antitrypsin, Entzündungen und Entwicklungen der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung

- Projektleitung: Janciauskiene, S. (Prof. Dr.); Förderung: DFG, SFB 587, Projekt A 18

Endothelzellen im Scherfeld

- DFG-Transregio 37, Teilprojekt B4; Projektleitung: Golpon, H. (Dr.)

Charakterisierung pulmonaler Infektabwehrmechanismen bei chronischen Lungenerkrankungen

- Projektleitung: Maus, U.(PD Dr.), Welte, T. (Prof. Dr.); Förderung: DFG, SFB 587 Projekt A12

Funktionelle Bedeutung von lysosomalen Proteinasen bei der allergischen Atemwegsentzündung

- Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr.); Förderung: DFG, GR 1441 TP5

Die Interaktion zwischen allergischer Entzündung und pulmonlem Surfactant-System beim Asthma bronchiale

- Projektleitung: Hohlfeld, J. (Prof. Dr.); Förderung: DFG SFB 587 Projekt B8

Diagnose und Verlaufskontrolle von Lungenerkrankungen anhand exhalierter Aerosole

- Projektleitung: Hohlfeld, J. (Prof. Dr.); Förderung: DFG Ho 2158

Role of lung collectins surfactant protein A and D in toll-like-receptor agonist modulated allergic inflammation

- Projektleitung: Hohlfeld, J. (Prof. Dr.); Förderung: DFG GR 1441

Funktionelle Charakterisierung von Cathepsin K und Cathepsin L in Lungenfibroblasten

- Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr.); Förderung: DFG (We 2292/2-1 und 2-2)

The impact of MAPK inhibition on lung innate immunity and outcome in a new model of acute trauma/ hemorrhage and subsequent pneumococcal pneumonia
- Projektleitung: Maus, U.(PD Dr.); Förderung: DFG-Einzelförderung

Evaluierung der therapeutischen Effizienz neutraler Serinproteasen zur pulmonalen Infektabwehr mykobakterieller Infektionen in der Maus
- Projektleitung: Maus, U.(PD Dr.); Förderung: DFG-Einzelförderung

Erforschung der genetischen Grundlagen der Endothelzellpahtophysiologie bei pulmona-ler Hypertonie
- Projektleitung: Dr. N. Nickel; Förderung: DFG Forschungsstipendium

Pneumonia Research Network PROGRESS, Project C6: Funktionelle Signifikanz einer gesteigerten Cholesterolbiosynthese in der Pneumokokken-Pneumonie bzw. pneumogenen Sepsis
- Projektleitung: Maus, U.(PD Dr.); Förderung: BMBF (Programm Innate Immunity)

CAPNETZ: Community Acquired Pneumonia Netzwerk, Prospektive Beobachtungsstudie
- Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr.); Förderung: BMBF (Kompetenznetzwerk ambulant erworbene Pneumonie)

Kompetenznetzwerk Asthma/COPD (ASCONET)
- Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

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, randomisierte, multizentrische klinische Prüfung zum Einfluss einer adjunktiven intravenösen Therapie mit Natriumselenit (selenase®, doppelblind) und einer mittels Procalcitonin (PCT®, offen) gesteuerten kausalen Therapie auf das Überleben von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock (SISPICT)
- Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Reinhart, K.(Prof. Dr.) Universitä Jena; Förderung: BMBF

Nicht invasive Beatmung bei Patienten mit schwerer COPD
- Projektleitung: Köhnlein, T.(Dr.), Welte, T. (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Lungenstiftung

Qualitätssicherung Mukoviszidose
- Projektleitung: Köhnlein, T. (Dr.); Förderung: Mukoviszidose e.V:

Funktion mononukleärer Phagozyten in der Frühphase der mykobakteriellen Infektion der Lunge
- Projektleitung: Maus, U. (PD Dr.); Förderung: Niedersächsischer Verein zur Bekämpfung der Tuberkulose e. V.

Evaluierung einer neuen Liposomen-basierten Interventionsstrategie zur Therapie der pulmonalen M. bovis BCG Infektion der Maus
- Projektleitung: Maus, U. (PD Dr.); Förderung: Gesellschaft der Freunde der MHH

Klinische Prüfungen zur Wirksamkeit verschiedener Arzneimittel bei Patienten mit Atemwegs-erkrankungen
- Projektleitung: Hohlfeld, J. (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

MUKO-D-GSH-4 (Glutathione) EUDRACT NUMBER: 2005-003870-88: Inahlation von Glutathion bei Mukoviszidose.
- Projektleitung: Köhnlein, T. (Dr.); Förderung: Mukoviszidose e.V.

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 effi cacy 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 fi stula system (ROX AC1)on exercisecapacity and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease
■ Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: ROX Medical; Förderung: Industrie

A 26-week treatment multi-center, randomized, doubleblind, parallel-group, placebo and active controlled (open label) study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 (110/50 µg q.d.) in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
■ Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Novartis Pharma; Förderung: Industrie

A Randomized, Controlled, Double-Blind, Multicenter, Phase 2 Study of the Safety/Tolerability and Efficacy of JNJ-32729463 Compared With Moxifloxacin for the Treatment of Subjects Requiring Hospitalization for Community-Acquired Bacterial Pneumonia (CABP) With a PORT Score of II or Greater
■ Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Furiex Pharmaceuticals, Inc; Förderung: Industrie

A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Treatment with Ustekinumab or Golimumab in Subjects with Chronic Sarcoidosis
■ Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Johnson & Johnson Pharmaceutical; Förderung: Industrie

Randomisierte, plazebokontrollierte, multizentrische Phase III Studie von PHP, durch fortlaufende Infusion verabreicht, bei Patienten mit katecholaminresistentem, distributivem Schock
■ Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Curacyte AG; Förderung: Industrie

A Phase III international, randomized, doubleblind, double-dummy study to evaluate the efficacy and safety of 300 mg or 600 mg of intravenous zanamivir twice daily compared to 150 mg of oral oseltamivir twice daily in the treatment of hospitalized adults and adolescents with influenza
■ Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: GlaxoSmithKline; Förderung: Industrie

A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallelgroup, adaptive group-sequential phase II study, to determine the efficacy and safety of BT086 as an adjunctive treatment in severe community acquired pneumonia
■ Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Biotest; Förderung: Industrie

Prospektive randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, Multizenterstudie (Phase III) zur Einschätzung der klinischen Effizienz und Sicherheit des polyclonalen Anti- Pseudomonas Antikörper IgY zur Vermeidung des Wiederauftretens einer Pseudomonas aeruginosa Infektion bei Patienten mit Mukoviszidose
■ Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Mukoviszidose Institut; Förderung: gemeinnützige Vereinigung

An assessment of the potential clinical utility of a new multiplex-PCR assay (VYOO®) in the management of ICU patients with sepsis

■ Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: SIRS- Lab; 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: Sanofi Aventis; Förderung: Industrie

An Open-Label Clinical Trial of MORAb-009 in CombinationWith Pemetrexed and Cisplatin in Subjects With Mesothelioma

■ Projektleitung: Dickgreber, N. (Dr.); Kooperationspartner: Pharma Net AG; Förderung: Industrie

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 gefi tinib

■ 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 fi rst-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

Phase-I-Studie bzw. randomisierte Phase-II-Studie zur Beurteilung von LY2603618 in Kombination mit Pemetrexed plus Cisplatin bei Patienten mit einem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom im Stadium IV

■ Projektleitung: Dickgreber, N. (Dr.); Kooperationspartner: Eli Lilly; Förderung: Industrie

A prospective double-blind randomized Phase III study of 300 mg versus 150 mg erlotinib in current smokers with locally advanced or metastatic NSCLC in second-line setting after failure on chemotherapy (CURRENTS)

- Projektleitung: Dickgreber, N. (Dr.); Kooperationspartner: Roche Pharma; Förderung: Industrie

A Randomized Phase 2 Study of LY2181308 in Combination with Docetaxel versus Docetaxel in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who were Previously Treated with First Line Chemotherapy

- Projektleitung: Dickgreber, N. (Dr.); Kooperationspartner: Eli Lilly; Förderung: Industrie

Nichtinterventionelle Studie AVAILABLE- Avastin beim Lungenkarzinom

- Projektleitung: Golpon, H. (Dr.); Kooperationspartner: Roche Pharma; Förderung: Industrie

Adjuvant chemotherapy with Pemetrexed and Cisplatin vs. Vinorelbine and Cisplatin in NSCLC IB, IIA, IIB,T3N1: A randomized phase II study

- Projektleitung: Dickgreber, N. (Dr.); Kooperationspartner: Thoraxklinik Heidelberg; Förderung: Industrie

Nichtinterventionelle Studie- Erlotinib in der täglichen Routinebehandlung des NSCLC beim älteren Patienten (ELDER TAC)

- Projektleitung: Golpon, H. (Dr.); Kooperationspartner: Roche Pharma; Förderung: Industrie

Open, randomized, multinational phase IIIb trial evaluating the activity and safety of Cetuximab as 250 mg/m² weekly and 500 mg/m² every two weeks maintenance therapy after platinum-based chemotherapy in combination with Cetuximab as first-line treatment for subjects with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)

- Projektleitung: Dickgreber, N. (Dr.); Kooperationspartner: MERCK; Förderung: Industrie

Nichtinterventionelle Studie zur epidemiologischen Erfassung und wissenschaftlichen Auswertung des EGFR Mutationsstatus bei Patienten mit neu diagnostiziertem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (Stadium IIIb- IV)

- Projektleitung: Dickgreber, N. (Dr.); Kooperationspartner: Astra Zeneca; Förderung: Industrie

Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie der Phase III zur adjuvanten Therapie mit dem antigenspezifischen Krebsimmuntherapeutikum recMAGE-A3 + AS15 bei Patienten mit resezierbarem, MAGE-A3-positivem, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom

- Projektleitung: Dickgreber, N. (Dr.); Kooperationspartner: GlaxoSmithKline; 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: Sanofi Aventis; Förderung: Industrie

A Phase 3, randomized, double-blind, placebo- controlled study of ARQ 197 plus Erlotinib versus Placebo plus Erlotinib in previously treated subjects with locally advancedor metastic, non squamous NSCLC

- Projektleitung: Golpon, H. (Dr.); Kooperationspartner: Daiichi Sankyo Development; Förderung: Industrie

Pulmonale Hypertonie, Therapiestudie Ambition Amb112565

- Projektleitung: Hoeper, M. (Prof. Dr. med.); Förderung: Industrie

Pulmonale Hypertonie, Therapiestudie BAY 63-2521/ 12166)
■ Projektleitung: Hoeper, M. (Prof. Dr. med.); Förderung: Industrie

Pulmonale Hypertonie, Therapiestudie BAY 63-2521/12916
■ Projektleitung: Hoeper, M. (Prof. Dr. med.); Förderung: Industrie

Pulmonale Hypertonie, Therapiestudie Chest I - (Bayer -11348)
■ Projektleitung: Hoeper, M. (Prof. Dr. med.); Förderung: Industrie

Pulmonale Hypertonie, Therapiestudie Chest II - (Bayer -11349)
■ Projektleitung: Hoeper, M. (Prof. Dr. med.); Förderung: Industrie

Pulmonale Hypertonie, Therapiestudie Compass 2 (Evaluation der Sicherheit und Effektivität der Kombinationstherapie Sildenafil/Bosentan bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie)
■ Projektleitung: Hoeper, M. (Prof. Dr. med.); Förderung: Industrie

Pulmonale Hypertonie, Therapiestudie CQTI571A2102
■ Projektleitung: Hoeper, M. (Prof. Dr. med.); Förderung: Industrie

Pulmonale Hypertonie, Therapiestudie CQTI571A2102E1
■ Projektleitung: Hoeper, M. (Prof. Dr. med.); Förderung: Industrie

Pulmonale Hypertonie, Therapiestudie CSTI571E2203
■ Projektleitung: Hoeper, M. (Prof. Dr. med.); Förderung: Industrie

Pulmonale Hypertonie, Therapiestudie Ergonex/Terpah
■ Projektleitung: Hoeper, M. (Prof. Dr. med.); Förderung: Industrie

Pulmonale Hypertonie, Therapiestudie Freedom - TDE-PH-304
■ Projektleitung: Hoeper, M. (Prof. Dr. med.); Förderung: Industrie

Pulmonale Hypertonie, Therapiestudie Impres- QTI571A2301E1
■ Projektleitung: Hoeper, M. (Prof. Dr. med.); Förderung: Industrie

Pulmonale Hypertonie, Therapiestudie Patent plus
■ Projektleitung: Hoeper, M. (Prof. Dr. med.);Förderung: Industrie

Pulmonale Hypertonie, Therapiestudie Prose B1321045
■ Projektleitung: Hoeper, M. (Prof. Dr. med.); Förderung: Industrie

Immunsuppressive Therapie mit Certican® (Everolimus) nach Lungentransplantation
■ Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr.), Gottlieb, J. (Dr. med.); Studienleiter: Strüber, M. (PD Dr. med.) Abt. Thorax-Herz-Gefäßchirurgie; Förderung: Industrie

Characterization of Bronchiolitis-obliterans syndrome (BOS) following Lung Transplantation
■ Projektleitung: Gottlieb, J. (Dr. med.), de Wall, Claudia; Förderung: IFB-Tx

Prospective randomized trial to compare a twice daily to a once daily administration of the tacrolimus in lung transplanted patients
■ Projektleitung: Gottlieb, J. (Dr. med.), Knuth, Christine; Förderung: IFB-Tx

A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Aerosolized ALN-RSV01 Plus Standard of Care in Lung Transplant Patients Infected

with Respiratory Syncytial Virus (RSV)

■ Projektleitung: Gottlieb, J. (Dr. med.), Knuth, Christine; Förderung: Industrie, IFB-Tx

Treatment of benign bronchial airway stenosis in patients after lung transplantation with a biodegradable stent - a proof of concept study

■ Projektleitung: Gottlieb, J. (Dr. med.), Fuehner, T. (Dr.); Förderung: IFB-Tx

Hyperinflation correlates with poor exercise tolerance in recipients with advanced Chronic Lung Allograft Dysfunction

■ Projektleitung: Gottlieb, J. (Dr. med.), Dr. T. Fuehner; Förderung: IFB-Tx

Proteomnanalyse zur Erkennung der akuten zellulären Abstossung nach Lungentransplantation

■ Projektleitung: Gottlieb, J. (Dr. med.); Kooperationspartner: Frau Prof. Weissinger, Hämatologie; Förderung: IFB-Tx

Patient education after lung transplantation via Tablet Computer vs. conventional education. A randomized open controlled trial

■ Projektleitung: Gottlieb, J. (Dr. med.); Förderung: IFB-Tx

A 2-arm, prospective, randomized, controlled, open-label, 12 month Phase III trial to evaluate the efficacy of Everolimus in combination with a centre specific standard immunosuppressive regimen consisting of CNI, MPA and steroids versus a standard triple immunosuppressive regimen in lung transplant recipients

■ Projektleitung: Gottlieb, J. (Dr. med.); Kooperationspartner: Novartis; Förderung: IFB-Tx

Al-Omari M, Korenbaum E, Ballmaier M, Lehmann U, Jonigk D, Manstein DJ, Welte T, Mahadeva R, Janciauskiene S. Acute-Phase Protein

Originalpublikationen

alpha1-Antitrypsin Inhibits Neutrophil Calpain I and Induces Random Migration. Mol Med; 2011;17(9-10):865-874

Badorrek P, Dick M, Hecker H, Schaumann F, Sousa AR, Murdoch R, Hohlfeld JM, Krug N. Anti-allergic drug testing in an environmental challenge chamber is suitable both in and out of the relevant pollen season. Ann Allergy Asthma Immunol; 2011;106(4):336-341

Beste KY, Burkhardt O, Kaever V. Rapid HPLC-MS/MS method for simultaneous quantitation of four routinely administered triazole antifungals in human plasma. Clin Chim Acta; 2012;413(1-2):240-245

Beutel G, Wiesner O, Eder M, Hafer C, Schneider AS, Kielstein JT, Kühn C, Heim A, Ganzenmüller T, Kreipe HH, Haverich A, Tecklenburg A, Ganser A, Welte T, Hoeper MM. Virus-associated hemophagocytic syndrome as a major contributor to death in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection. Crit Care; 2011;15(2):R80

Biller H, Holz O, Windt H, Koch W, Müller M, Jörres RA, Krug N, Hohlfeld JM. Breath profiles by electronic nose correlate with systemic markers but not ozone response. Respir Med; 2011;105(9):1352-1363

Bisdas T, Beutel G, Warnecke G, Hoeper MM, Kuehn C, Haverich A, Teebken OE. Vascular Complications in Patients Undergoing Femoral Cannulation for Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. Ann Thorac Surg; 2011;92(2):626-631

Blanchard V, Liu X, Eigel S, Kaup M, Rieck S, Janciauskiene S, Sandig V, Marx U, Walden P, Tauber R, Berger M. N-glycosylation and biological activity of recombinant human alpha1-antitrypsin expressed in a novel human neuronal cell line. Biotechnol Bioeng; 2011;108(9):2118-2128

Bühling F, Kouadio M, Chwieralski CE, Kern U, Hohlfeld JM, Klemm N, Friedrichs N, Roth W, Deussing JM, Peters C, Reinheckel T. Gene targeting of the cysteine peptidase cathepsin H impairs lung surfactant in mice. PLoS One; 2011;6(10):e26247

Burhenne H, Kielstein JT, Burkhardt O, Kaever V. Quantitative analysis of the antifungal drug anidulafungin by LC-online SPE-MS/MS in human plasma. Biomed Chromatogr; 2011;DOI: 10.1002/bmc.1732

Calfee CS, Ware LB, Glidden DV, Eisner MD, Parsons PE, Thompson BT, Matthay MA, National Heart Blood and Lung Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Use of risk reclassification with multiple biomarkers improves mortality prediction in acute lung injury. Crit Care Med; 2011;39(4):711-717

de Wall C, Fuehner T, Wehmeier P, Welte T, Gottlieb J. Therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid after lung transplantation-is it clinically relevant? Transplantation; 2011;91(6):e33-4

Ewig S, Hecker H, Suttorp N, Marre R, Welte T, CAPNETZ study group. Moxifloxacin monotherapy versus ss-lactam mono- or combination therapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. J Infect; 2011;62(3):218-225

Ewig S, Klapdor B, Pletz MW, Rohde G, Schütte H, Schaberg T, Bauer TT, Welte T, for the CAPNETZ study group. Nursing-home-acquired

pneumonia in Germany: an 8-year prospective multicentre study. Thorax; 2012;67(2):132-138

Ewig S, Welte T, Chastre J, Torres A. author reply to: Falcone,M.; Venditti,M.; Corrao,S.; Serra,P.; Italian Society of Internal Medicine (SIMI) Study Group: Role of multidrug-resistant pathogens in healthcare-associated pneumonia. Lancet Infect Dis; 2011;11(1):11-2; author reply 12-3

Fuehner T, Dierich M, Duesberg C, DeWall C, Welte T, Haverich A, Warnecke G, Simon AR, Gottlieb J. Single-centre experience with oral ribavirin in lung transplant recipients with paramyxovirus infections. Antivir Ther; 2011;16(5):733-740

Galie N, Hoeper MM, Gibbs JS, Simonneau G. Liver toxicity of sitaxentan in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J; 2011;37(2):475-476

Galie N, Hoeper MM, Simon J, Gibbs R, Simonneau G, Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Liver toxicity of sitaxentan in pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J; 2011;32(4):386-387

Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F, Gorenflo M, Grünig E, Haefeli WE, Held M, Hoeper MM, Kähler CM, Kaemmerer H, Klose H, Köllner V, Kopp B, Mebus S, Meyer A, Miera O, Pittrow D, Riemekasten G, Rosenkranz S, Schranz D, Voswinckel R, Olschewski H. Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. Int J Cardiol; 2011;154S1:S20-S33

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, German Respiratory Society, German Cancer Society. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft fur Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft - Kurzfassung. Pneumologie; 2011;65(8):e51-75

Hahn I, Klaus A, Janze AK, Steinwede K, Ding N, Bohling J, Brumshagen C, Serrano H, Gauthier F, Paton JC, Welte T, Maus UA. Cathepsin G and neutrophil elastase play critical and nonredundant roles in lung-protective immunity against Streptococcus pneumoniae in mice. Infect Immun; 2011;79(12):4893-4901

Halank M, Knudsen L, Seyfarth HJ, Ewert R, Wiedemann B, Kolditz M, Hoffken G, Hoeper MM. Ambrisentan improves exercise capacity and symptoms in patients with portopulmonary hypertension. Z Gastroenterol; 2011;49(9):1258-1262

Hoeper MM. „Treat-to-target" in pulmonary arterial hypertension and the use of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to transplantation. Eur Respir Rev; 2011;20(122):297-300

Hoeper 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. Pulmonale Hypertonie bei chronischen Lungenerkrankungen. Empfehlungen der Kolner Konsensus-Konferenz 2010. Pneumologie; 2011;65(4):208-218

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. Pulmonary hypertension due to chronic lung disease: Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. Int J Cardiol; 2011;154S1:S45-S53

Hoeper MM, Granton J. ICU Management of Patients with Severe Pulmonary Hypertension and Right Heart Failure. Am J Respir Crit Care Med; 2011;184(10):1114-1124

Hoeper MM, Granton J. Intensive care unit management of patients with severe pulmonary hypertension and right heart failure. Am J Respir Crit Care Med; 2011;184(10):1114-1124

Hooper R, Burney P, Vollmer WM, McBurnie M, Gislason T, Tan WC, Jithoo A, Kocabas A, Welte T, Buist AS. Risk factors for COPD spirometrically defined from the lower limit of normal in the BOLD project. Eur Respir J; 2011;DOI: 10.1183/09031936.00002711

Janciauskiene S, Ferrarotti I, Laenger F, Jonigk D, Luisetti M. Clinical utility gene card for: alpha-1-antitrypsin deficiency. Eur J Hum Genet; 2011;19(5):10.1038/ejhg.2010.246. Epub 2011 Jan 19

Janciauskiene S, Wallmark A, Piitulainen E, Kohnlein T, Welte T, Sveger T. Performance of enhanced liver fibrosis plasma markers in asymptomatic individuals with ZZ alpha1-antitrypsin deficiency. Eur J Gastroenterol Hepatol; 2011;23(8):716-720

Jonigk D, Golpon H, Bockmeyer CL, Maegel L, Hoeper MM, Gottlieb J, Nickel N, Hussein K, Maus U, Lehmann U, Janciauskiene S, Welte T, Haverich A, Rische J, Kreipe H, Laenger F. Plexiform lesions in pulmonary arterial hypertension composition, architecture, and microenvironment. Am J Pathol; 2011;179(1):167-179

Jonigk D, Merk M, Hussein K, Maegel L, Theophile K, Muth M, Lehmann U, Bockmeyer CL, Mengel M, Gottlieb J, Welte T, Haverich A, Golpon H, Kreipe H, Laenger F. Obliterative airway remodeling: molecular evidence for shared pathways in transplanted and native lungs. Am J Pathol; 2011;178(2):599-608

Karpurapu M, Wang X, Deng J, Park H, Xiao L, Sadikot RT, Frey RS, Maus UA, Park GY, Scott EW, Christman JW. Functional PU.1 in macrophages has a pivotal role in NF-kappaB activation and neutrophilic lung inflammation during endotoxemia. Blood; 2011;118(19):5255-5266

Kielstein JT, Burkhardt O. Dosing of Antibiotics in Critically Ill

Patients Undergoing Renal Replacement Therapy. Curr Pharm Biotechnol; 2011;

Kielstein JT, Tolk S, Hafer C, Heiden A, Wiesner O, Kuhn C, Hadem J, Hoeper MM, Fischer S. Effect of acute kidney injury requiring extended dialysis on 28 day and 1 year survival of patients undergoing interventional lung assist membrane ventilator treatment. BMC Nephrol; 2011;12:15

Klapdor B, Ewig S, Pletz MW, Rohde G, Schutte H, Schaberg T, Welte T, for the CAPNETZ study group. Community-acquired pneumonia in the younger is an entity of its own. Eur Respir J; 2011;DOI: 10.1183/09031936.00110911

Knothe S, Mutschler V, Rochlitzer S, Winkler C, Ebensen T, Guzman CA, Hohlfeld J, Braun A, Muller M. The NKT cell ligand alphagalactosylceramide suppresses allergic airway inflammation by induction of a Th1 response. Vaccine; 2011;29(25):4249-4255

Knudsen L, Schurawlew A, Nickel N, Tiede H, Ghofrani HA, Wilkens H, Ewert R, Halank M, Klose H, Bazner C, Behr J, Hoeper MM. Long-term effects of intravenous iloprost in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension deteriorating on non-parenteral therapy. BMC Pulm Med; 2011;11:56

Koczulla AR, Hattesohl A, Biller H, Hofbauer J, Hohlfeld J, Oeser C, Gessner C, Vogelmeier C, Baumbach JI, Wirtz H, Jörres RA. Krankheiten erriechen? Eine kurze Übersicht über elektronische Nasen. Pneumologie; 2011;65(7):401-405

Koczulla R, Hattesohl A, Biller H, Hofbauer J, Hohlfeld J, Oeser C, Wirtz H, Jörres RA. Vergleich von vier baugleichen elektronischen Nasen und drei Messaufbauten. Pneumologie; 2011;65(8):465-470

Krüger S, Welte T, Ewig S. Another view on the prediction of outcomes in patients with community-acquired pneumonia. Eur Respir J; 2011;38(4):991-2; author reply 992-3

Li Y, Gottlieb J, Ma D, Kuehn C, Strueber M, Welte T, Simon AR, Warnecke G, Haverich A. Graft-Protective Effects of the HMG-CoA Reductase Inhibitor Pravastatin After Lung Transplantation- A Propensity Score Analysis With 23 Years of Follow-Up. Transplantation; 2011;92(4):486-492

Liu KD, Thompson BT, Ancukiewicz M, Steingrub JS, Douglas IS, Matthay MA, Wright P, Peterson MW, Rock P, Hyzy RC, Anzueto A, Truwit JD, National Institutes of Health National Heart Lung and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Acute kidney injury in patients with acute lung injury: impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes. Crit Care Med; 2011;39(12):2665-2671

Lode H, Schmoele-Thoma B, Gruber W, Ahlers N, Fernsten P, Baker S, Razmpour A, Siber G, Hackell J, Lockhart S, Burkhardt O, Welte T, de Roux A. Dose-ranging study of a single injection of pneumococcal conjugate vaccine (1x, 2x, or 4x) in healthy subjects aged 70 years or older. Vaccine; 2011;29(31):4940-4946

Lovric S, Kielstein JT, Kayser D, Bröcker V, Becker JU, Hiss M, Schiffer M, Sommerwerck U, Haller H, Struber M, Welte T, Gottlieb J. Combination of everolimus with calcineurin inhibitor medication resulted in post-transplant haemolytic uraemic syndrome in lung transplant recipients-a case series. Nephrol Dial Transplant; 2011;26(9):3032-3038

Low DE, File TM Jr, Eckburg PB, Talbot GH, David Friedland H, Lee J, Llorens L, Critchley IA, Thye DA, FOCUS 2 investigators. FOCUS 2: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother; 2011;66 Suppl 3:iii33-44

Maharaj SS, Baroke E, Gauldie J, Kolb MR. Fibrocytes in chronic lung disease - Facts and controversies. Pulm Pharmacol Ther; 2011;DOI: 10.1016/j.pupt.2011.09.002

Marquardt A, Halle S, Seckert CK, Lemmermann NA, Veres TZ, Braun A, Maus UA, Forster R, Reddehase MJ, Messerle M, Busche A. Single cell detection of latent cytomegalovirus reactivation in host tissue. J Gen Virol; 2011;92(Pt 6):1279-1291

Mittmann N, Hernandez P, Mellstrom C, Brannman L, Welte T. Cost effectiveness of budesonide/formoterol added to tiotropium bromide versus placebo added to tiotropium bromide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Australian, Canadian and Swedish healthcare perspectives. Pharmacoeconomics; 2011;29(5):403-414

Muth M, 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; 2011;9:24

Nakagiri T, Warnecke G, Avsar M, Thissen S, Kruse B, Kühn C, Ziehme P, Knöfel AK, Madrahimov N, Okumura M, Sawa Y, Gottlieb J, Simon AR, Haverich A, Strüber M. Lung function early after lung transplantation is correlated with the frequency of regulatory T cells. Surg Today; 2012;42(3):250-258

Nicholson GC, Kariyawasam HH, Tan AJ, Hohlfeld JM, Quinn D, Walker C, Rodman D, Westwick J, Jurcevic S, Kon OM, Barnes PJ, Krug N, Hansel TT. The effects of an anti-IL-13 monoclonal antibody on cytokine levels and nasal symptoms following nasal allergen challenge. J Allergy Clin Immunol; 2011;128(4):800-807.e9.

Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, Welte T, Hoeper MM. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J; 2012;39(3):589-596

Nickel N, Jonigk D, Kempf T, Bockmeyer CL, Maegel L, Rische J, Laenger F, Lehmann U, Sauer C, Greer M, Welte T, Hoeper MM, Golpon HA. GDF-15 is abundantly expressed in plexiform lesions in patients with pulmonary arterial hypertension and affects proliferation and apoptosis of pulmonary endothelial cells. Respir Res; 2011;12:62

Ott SR, Hauptmeier BM, Ernen C, Lepper PM, Nuesch E, Pletz MW, Hecht J, Welte T, Bauer TT. „Treatment Failure in Pneumonia: Impact of Antibiotic Treatment and Cost Analysis". Eur Respir J; 2012;39(3):611-618

Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, Treacy C, D'Armini AM, Morsolini M, Snijder R, Bresser P, Torbicki A,

Kristensen B, Lewczuk J, Simkova I, Barbera JA, de Perrot M, Hoeper MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Hamid AM, Jais X, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. Circulation; 2011;124(18):1973-1981

Pletz MW, Wellinghausen N, Welte T. Will polymerase chain reaction (PCR)-based diagnostics improve outcome in septic patients? A clinical view. Intensive Care Med; 2011;37(7):1069-1076

Rademacher J, Welte T. Bronchiectasis-diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int; 2011;108(48):809-815

Raymondos K, Martin MU, Schmudlach T, Baus S, Weilbach C, Welte T, Krettek C, Frink M, Hildebrand F. Early alveolar and systemic mediator release in patients at different risks for ARDS after multiple trauma. Injury; 2012;43(2):189-195

Riquelme R, Jimenez P, Videla AJ, Lopez H, Chalmers J, Singanayagam A, Riquelme M, Peyrani P, Wiemken T, Arbo G, Benchetrit G, Rioseco ML, Ayesu K, Klotchko A, Marzoratti L, Raya M, Figueroa S, Saavedra F, Pryluka D, Inzunza C, Torres A, Alvare P, Fernandez P, Barros M, Gomez Y, Contreras C, Rello J, Bordon J, Feldman C, Arnold F, Nakamatsu R, Riquelme J, Blasi F, Aliberti S, Cosentini R, Lopardo G, Gnoni M, Welte T, Saad M, Guardiola J, Ramirez J. Predicting mortality in hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza pneumonia. Int J Tuberc Lung Dis; 2011;15(4):542-546

Rosenkranz S, Behr J, Ewert R, Ghofrani HA, Grunig E, Halank M, Hoeper MM, Leuchte HH, Olschewski H, Schmeisser A, Speich R, Wilkens H, Opitz CF. Rechtsherzkatheter-Untersuchung bei pulmonaler Hypertonie. Dtsch Med Wochenschr; 2011;136(50):2601-2625

Rudolf D, Michaylov N, van der Linden M, Hoy L, Klugman KP, Welte T, Pletz MW, CAPNETZ Study Group. International pneumococcal clones match or exceed the fitness of other strains despite the accumulation of antibiotic resistance. Antimicrob Agents Chemother; 2011;55(10):4915-4917

Schuette W, Nagel S, von Weikersthal LF, Pabst S, Schumann C, Deuss B, Salm T, Roscher K, Dickgreber N. Randomized phase III trial of docetaxel plus carboplatin with or without levofloxacin prophylaxis in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: the APRONTA trial. J Thorac Oncol; 2011;6(12):2090-2096

Sengpiel J, Fuehner T, Kugler C, Avsar M, Bodmann I, Boemke A, Simon A, Welte T, Gottlieb J. Use of telehealth technology for home spirometry after lung transplantation: a randomized controlled trial. Prog Transplant; 2010;20(4):310-317

Steinwede K, Tempelhof O, Bolte K, Maus R, Bohling J, Ueberberg B, Länger F, Christman JW, Paton JC, Ask K, Maharaj S, Kolb M, Gauldie J, Welte T, Maus UA. Local delivery of GM-CSF protects mice from lethal pneumococcal pneumonia. J Immunol; 2011;187(10):5346-5356

Suhling H, Dettmer S, Rademacher J, Mark G, Shin HO, Tudorache I, Kühn C, Haverich A, Welte T, Warnecke G, Gottlieb J. Spirometric Obstructive Lung Function Pattern Early After Lung Transplantation. Transplantation; 2012;93(2):230-235

Tank J, Biller H, Heusser K, Holz O, Diedrich A, Framke T, Koch A, Grosshennig A, Koch W, Krug N, Jordan J, Hohlfeld JM. Effect of acute ozone induced airway inflammation on human sympathetic nerve traffic: a randomized, placebo controlled, crossover study. PLoS One; 2011;6(4):e18737

Timrott K, Vondran FW, Jaeger MD, Gottlieb J, Klempnauer J, Becker T. Incidence and outcome of abdominal surgical interventions following lung transplantation-a single center experience. Langenbecks Arch Surg; 2011;396(8):1231-1237

Welte T, Aronson J, Gong B, Rachamallu A, Mendell N, Tesh R, Paessler S, Born WK, O'Brien RL, Wang T. Vgamma4+ T cells regulate host immune response to West Nile virus infection. FEMS Immunol Med Microbiol; 2011;63(2):183-192

Welte T, Kudva R, Kuhn P, Sturm L, Braig D, Müller M, Warscheid B, Drepper F, Koch HG. Promiscuous targeting of polytopic membrane proteins to SecYEG or YidC by the E. coli Signal Recognition Particle. Mol Biol Cell; 2012;23(3):464-479

Welte T, Xie G, Wicker JA, Whiteman MC, Li L, Rachamallu A, Barrett A, Wang T. Immune responses to an attenuated West Nile virus NS4B-P38G mutant strain. Vaccine; 2011;29(29-30):4853-4861

Wilkens H, Lang I, Behr J, Berghaus T, Grohe C, Guth S, Hoeper MM, Kramm T, Krüger U, Langer F, Rosenkranz S, Schäfers HJ, Schmidt M, Seyfarth HJ, Wahlers T, Worth H, Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. Int J Cardiol; 2011;154S1:S54-S60

Winkler C, Atochina-Vasserman EN, Holz O, Beers MF, Erpenbeck VJ, Krug N, Roepcke S, Lauer G, Elmlinger M, Hohlfeld JM. Comprehensive characterisation of pulmonary and serum surfactant protein D in COPD. Respir Res; 2011;12:29

Wolf T, Oumeraci T, Gottlieb J, Pich A, Brors B, Eils R, Haverich A, Schlegelberger B, Welte T, Zapatka M, von Neuhoff N. Proteomic Bronchiolitis Obliterans Syndrome Risk Monitoring in Lung Transplant Recipients. Transplantation; 2011;92(4):477-485

Zhang R, Wiegmann B, Fischer S, Dickgreber NJ, Hagl C, Kruger M, Haverich A, Zardo P. Simultaneous Cardiac and Lung Surgery for Incidental Solitary Pulmonary Nodule: Learning from the Past. Thorac Cardiovasc Surg; 2011;DOI: 10.1055/s-0030-1271147

Zoerner AA, Stichtenoth DO, Engeli S, Batkai S, Winkler C, Schaumann F, Janke J, Holz O, Krug N, Tsikas D, Jordan J, Hohlfeld JM. Allergen Challenge Increases Anandamide in Bronchoalveolar Fluid of Patients With Allergic Asthma. Clin Pharmacol Ther; 2011;90(3):388-391

Übersichtsarbeiten

Decramer M, Miravitlles M, Price D, Roman-Rodriguez M, Llor C, Welte T, Buhl R, Dusser D, Samara K, Siafakas N. New horizons in early stage COPD - Improving knowledge, detection and treatment. Respir Med; 2011;105(11):1576-1587

Dinh QT, Suhling H, Fischer A, Braun A, Welte T. Neuronale

Kontrolle bei chronisch entzündlichen und obstruktiven Lungenerkrankungen wie Asthma bronchiale und COPD. Pneumologie; 2011;65(5):283-292

Hartog CS, Brunkhorst FM, Engel C, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Welte T, Kuhnt E, Reinhart K, Deutsche Studiengruppe Kompetenznetzwerk Sepsis (SepNet). Are renal adverse effects of hydroxyethyl starches merely a consequence of their incorrect use? Wien Klin Wochenschr; 2011;123(5-6):145-155

Hoeper MM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med; 2011;364(17):1677-8; author reply 1678

Janciauskiene SM, Bals R, Koczulla R, Vogelmeier C, Köhnlein T, Welte T. The discovery of alpha1-antitrypsin and its role in health and disease. Respir Med; 2011;105(8):1129-1139

Pletz MW, Rohde G, Schutte H, Bals R, von Baum H, Welte T, CAPNETZ-Studiengruppe. Epidemiologie und Erreger bei ambulant erworbener Pneumonie (CAP). Dtsch Med Wochenschr; 2011;136(15):775-780

Steinkamp G, Köhnlein T, Ley-Zaporozhan J, Wegscheider K, Buhl R. Studienendpunkte beim Alpha-1-Antitrypsin-Mangel: interdisziplinäre Aspekte. Pneumologie; 2011;65(4):229-235

Welte T. Risk factors and severity scores in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: prediction of severity and mortality. Eur J Clin Microbiol Infect Dis; 2012;31(1):33-47

Welte T. Ambulant erworbene Pneumonie: eine Erkrankung des älteren Menschen. Z Gerontol Geriatr; 2011;44(4):221-228

Abstracts

2011 wurden 100 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Köhnlein, Thomas (PD Dr. med.): Innovative Indikationen für Nichtinvasive Beatmung (NIV).

Promotionen

Herbold, Wiebke (Dr. med.): Bedeutung des CXC Chemokinrezeptors 2 (CXCR2) für die pulmonale Infektabwehr von Streptococcus pneumoniae.

Markevych, Irina (Dr. med.): Pulmonal arterielle Hypertonie: zielorientierte Behandlung und Kombinationstherapie.

Miehe, Jennifer (Dr. med.): Langzeitbehandlung mit Azithromycin bei Patienten mit Bronchiolitis obliterans Syndrom nach Lungentransplantation.

Nickel Nils (Dr. med.): Evaluation neuer Biomarker bei idiopathischer pulmonal arterieller Hypertonie.

Subramaniyam, Devipriya (Dr. rer. biol. hum.): Multi-faceted effects of alpha 1 antitrypsin and the mechanisms involved.

Taut, Katharina (Dr. med.): Charakterisierung des Makrophagen: Turnover in der Pneumokokken-Pneumonie der Maus.

Vitzthum, Karin (Dr. med.): Eine szientometrische Analyse arbeitsmedizinisch relevanter orthopädischer Entitäten.

Voigt, Konstanze: Streptococcus pneumoniae Antigen Nachweis im Urin: diagnostische Bedeutung des Binax NOW Streptococcus pneumoniae Test bei der ambulant erworbenen Pneumonie.

Wedekind, Ann-Carina: Einfluss von Surfactant-Protein D auf die Allergenaufnahme und -präsentation dendritischer Zellen und Makrophagen der Lunge.

Winkler, Carla (Dr. rer. nat.): Function of Surfactant Protein-D and its structural alterations during acute and chronic airway inflammation.

Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

- **Direktor: Prof. Dr. Christoph Klein** (bis 28.02.2011)
- **Kommissarische Leitung: Prof. Dr. Dirk Reinhardt** (ab 01.03.2011)

Tel.: 0511/532-6711 • E-Mail: reinhardt.dirk@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. Darüber hinaus 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 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

Stammzelltransplantation bei seltenen angeborenen Darm-Erkrankungen (am Beispiel des Interleukin-10-Rezeptordefektes)

Die pädiatrische Stammzelltransplantation in Hannover ist neben der Behandlung und Erforschung von malignen Erkrankungen (Transplantationsstudie für akute myeloische Leukämien (Prof. Dr. M. Sauer) auf die Therapie und Auswertung von Therapieergebnissen von seltenen immunologischen oder metabolischen Defekten spezialisiert (Stammzelltransplantationsregister für seltene Erkrankungen; Prof. Dr. KW. Sykora). Frau Dr. Beier arbeitet auf dem Gebiet der Transplantationskonzepte und untersucht retrospektiv die Wirksamkeit von Vorbereitungskonzepten für die Transplantation (Busulfan, Cyclophosphamid, Melphalan und den Einsatz von Treosulfan).

Der Interleukin-10-Rezeptordefekt ist eine sehr seltene Darmerkrankung, die in den ersten Lebensmonaten mit schweren Durchfällen einhergeht. Die Kinder gedeihen oft sehr schlecht, haben immer wiederkehrende Fieberschübe, zusätzlich treten Hauterkrankungen auf. Die üblicherweise durchgeführten Therapien mit Antibiotika, Steroiden oder anderen Immunsuppressiva sind oft nur kurzfristig wirksam, so dass diese Kinder den Großteil ihrer Kindheit im Krankenhaus verbringen. Dr. Kotlarz konnte neue Mutationen dieser sehr seltenen Erkrankung aufdecken und zusätzlich wurde bewiesen, dass der Defekt auf den Blutstammzellen zu finden ist. Durch eine allogene Transplantation kann diese Erkrankung geheilt werden.

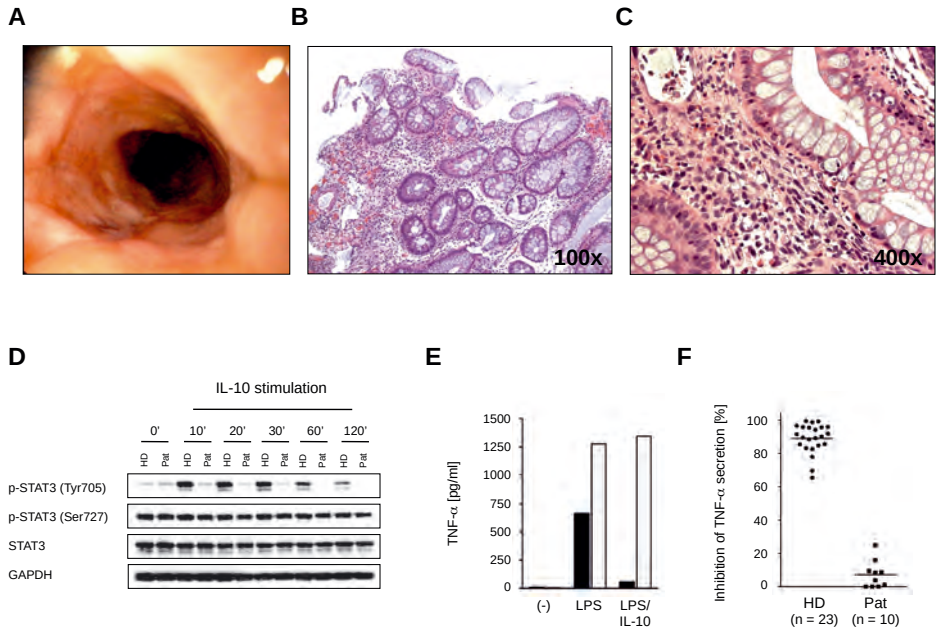


Abb. 1: Klinischer Phänotyp und defekte IL-10 vermittelte Signaltransduktion in IL-10 Rezeptor defizienten Patienten A.) Repräsentatives Bild einer Koloskopie, das eine akute Colitis zeigt. B./C.) Histopathologische Bilder eines Patienten mit Zeichen für eine milde bis moderate Entzündung (mit freundlicher Zustimmung von Prof. Kreipe, Pathologie, MHH) D.) Repräsentativer Western blot, der die defekte STAT3 Phosphorylierung zeigt. E.) ELISA Ergebnisse, die die defekte Hemmung der TNF a Sekretion in LPS stimulierten Zellen zeigen. F.) Graphische Darstellung der defekten Hemmung der TNF a Sekretion in LPS stimulierten Zellen mit Kostimulation von IL-10 (HD=21 Patienten (normale Kontrollen), Pat=9 (Patienten))

Auf der pädiatrischen Knochenmarktransplantationsstation in Hannover wurden insgesamt vier Patienten, weltweit nach einem ähnlichen Konzept weitere vier Patienten, stammzelltransplantiert. Nach der Transplantation hatten diese Kinder nur noch selten Krankenhausaufenthalte und die Darmerkrankung sowie die Hauterkrankung konnten auf diese Weise behandelt werden.

Vermutlich sind solche genetische bedingten Erkrankungen des Immunsystems häufiger die Ursache für früh auftretende Darmerkrankungen, die Arbeitsgruppe von Dr. Kotlarz möchte diese Defekte frühzeitig identifizieren, damit die kleinen Patienten frühzeitig von einer zielgerichteten Therapie profitieren.

■ Projektleitung: Beier, Rita (Dr. med.); Kotlarz, Daniel; Förderung: IFB-Tx

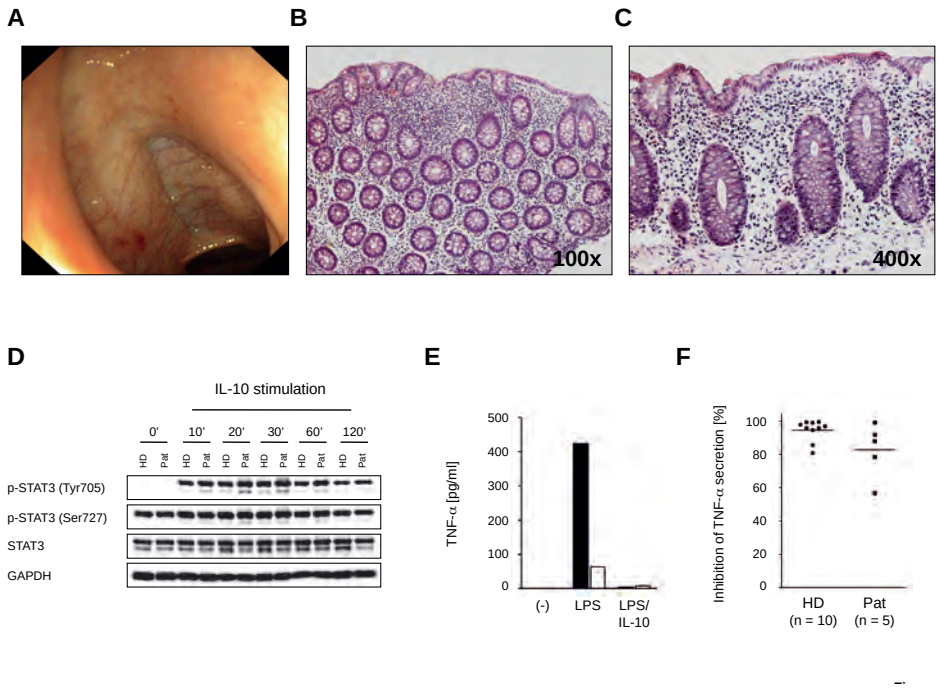


Abb. 2: Klinischer Phänotyp und defekte IL-10 vermittelte Signaltransduktion in IL-10 Rezeptor defizienten Patienten nach der Stammzelltransplantation (HSCT) A.) Repräsentatives Bild einer Koloskopie, das keine akute Entzündung mehr zeigt 13 Monate nach der HSCT. B./C.) Histopathologische Bilder eines Patienten 13 Monate nach der HSCT mit deutlich geringeren Zeichen für Entzündung (mit freundlicher Zustimmung von Prof. Kreipe, Pathologie, MHH) D.) Repräsentativer Western blot, der die normalisierte STAT3 Phosphorylierung 1 Jahr nach HSCT zeigt. E.) ELISA Ergebnisse, die die wieder rekonstituierte Hemmung der TNF a Sekretion in LPS stimulierten Zellen zeigen. F.) Graphische Darstellung der rekonstituierten Hemmung der TNF a Sekretion in LPS stimulierten Zellen mit Kostimulation von IL-10.

Weitere Forschungsprojekte

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

Co-transplantation of TCR gene-engineered T-lineage committed lymphoid precursors. Breaking tolerance against acute myeloid leukemia (AML) by conditionally controlled transgene expression
■ Projektleitung: Sauer, Martin (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 gentherapeutischer Strategien zur Behandlung des Wiskott-Aldrich- Granulozyten-Transfusionen bei Patienten mit neutropenischem Fieber. DFG Sachbeihilfe im BMBF Sonderprogramm "Klinische Studien" für die Studie "Granulocyte Transfusion Therapy in Patients with Neutropenic Fever („GRANITE")"
■ Projektleitung: Grigull, Lorenz (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Hübel, Kai, (PD Dr. med.) Universität Köln, Projektleitung, Sachs, Ulrich, (Dr. med.) Universität Giessen; Förderung: DFG

Granulozytentransfusionen bei febriler Neutropenie
■ Projektleitung: Hübel, Kai (PD Dr.), Universität Köln, Grigull, Lorenz (PD Dr.), Mitglied der Studienleitung; Förderung: DFG, HU 782/2-1

Emmy Noether-Programm: Analyse nicht-kodierender RNAs als zentrale Regulatoren von Hämatopoese und Leukämogenese
■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.); Förderung: DFG

Kriterien und Präferenzen in der Priorisierung medizinischer Leistungen: Eine empirische Untersuchung. Bundesweite Studie zur Priorisierung in der Medizin (Forschungsprojekt FOR 655)
■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr. med.), Doerries, A. (Dr. med.); Kooperationspartner: Ude-Köller, S. (Dr. med.), Eisert, R. (Dr. med.), Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: DFG (Teilprojekt B2)

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)

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

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)

Database and statistics, WP2 des Projektes IntReALL (International study for treatment of childhood relapsed ALL 2010 with standard therapy, systematic integration of new agents and establishment of standardized diagnostic and research)

■ Projektleitung: Zimmermann, Martin (Dr. rer. hort.); Förderung: EU, FP7 HEALTH.2011.2.4.1-1, Grant agreement no: 278514

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.

DS-ML 2006 - Myeloid Leukemia Down Syndrome 2006

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Biologische Charakterisierung akuter myeloischer Leukämien (AML) bei Kindern u. Jugendlichen als Grundlage d. individuellen Therapiestratifizierung - Etablierung der strukturellen, logistischen und datentechn. Voraussetzungen

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

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.

Molekulare Charakterisierung von lincRNAs bei Down Syndrom assoziierter Leukämie

■ Projektleitung: Streltsov, Alexandra (cand. med.) Klusmann, Jan-Henning (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)

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

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)

Entwicklung einer hämatopoetischen Stammzellgentherapie für die Therapie der HAX1-Defizienz

■ Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation

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: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.), Cantz, Tobias (Dr. med.), Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e. V.

Internationale Therapiestudie Relapsed AML 2010/01 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. rer. nat.); Förderung: Madeleine Schickedanz-Stiftung

Role of G-CSFR isoforms in AML - Fellowship

■ Projektleitung: Stepczynska-Bachmann, Anna (Dr. rer. nat.); Förderung: Dieter Schlag-Stiftung

Einrichtung eines Referenzzentrums für die lymphoproliferative Erkrankung nach Organtransplantation im Kindesalter (PTLD)

■ 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 der DLFH, A 2010.15

Evaluation von CXCL13 als neuer Marker zur Früherkennung der lymphoproliferativen Erkrankung nach Organtransplantation (PTLD)
■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.); Förderung: Wilhelm-Vaillant-Stiftung

Establishment of an allogeneic T-cell donor registry
■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. med.), Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.); Förderung: Stiftung Immuntherapie

Identification of adenoviral T-cell epitopes and generation of adenovirusspecific T cells for adoptive immunotherapy
■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. med.), Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.), Heim, Albert (PD Dr. med.); Förderung: Deutsche Kinderkrebsstiftung der DLFH

Entwicklung, Umsetzung u. Etablierung eines innovativen mobilen Patientendaten-Erfassungssystems für die ambulante palliative und spezialisierte häusliche medizinische und pflegerische Versorgung schwerkranker Kinder u. Jugendlichen in Niedersachsen
■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: TUI Stiftung

Kooperatives Studienzentrum für klinische PhaseI/II Studien in der Pädiatrischen Hämatologie und Onkologie
■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: TUI Stiftung

Erstellung eines globalen lincRNA Profils von akuten myeloischen Leukämien
■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.), Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Madeleine Schickedanz-Kinderkrebs-Stiftung

Madeleine Schickedanz-Fellowship für Pädiatrische Hämatologie/Onkologie (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: Madeleine Schickedanz-Kinderkrebs-Stiftung

Translationale Studie zur Verbesserung der Therapie von Kindern mit Down Syndrom und Myeloischer Leukämie (ML-DS) durch Valproat
■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.); Förderung: Wilhelm Sander-Stiftung

Analysis of the role of SIRT1 for the leukemic transformation in severe congenital neutropenia (CN) patients by deacetylation of tumor suppressor proteins p53 and FOXO3a
■ Projektleitung: Thakur, Basant Kumar (Dr.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e. V.

Funktionsanalyse der Wechselwirkung zwischen dem HIV-1 Protein Tat und der Histondeacetylase SIRT1 und die Bedeutung für die Entwicklung neuer Ansätze in der HIV-1Therapie
■ Projektleitung: Thakur, Basant Kumar (Dr.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: Doktor Robert Pfleger-Stiftung

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

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.

Identification of novel mutations in pediatric AML patients using massively parallel sequencing technology

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.), Boztug, Kaan (PD Dr. med.), Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e. V.

Implementierung eines pädiatrischen Palliativ- und Brückenteams zur Verbesserung der multidisziplinären ambulanten häuslichen Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit onkologischen und lebensverkürzenden Erkrankungen im Großraum Hannover; 2. Projektphase mit dem Ziel der Verstetigung

■ Projektleitung: Sander, Annette (Dr. med.), Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e. V.

Bessere Erkennung onkologischer Diagnosen durch den Einsatz von künstlicher Intelligenz

■ Projektleitung: Grigull, Lorenz (PD 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

CV185077: Pilot Study for Standardization of Diagnostic Techniques for Central Venous Catheters - Venous Thromboembolism Study

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

CA180-226 Phase I/II Dasatinib in BCR/ABL positive Leukemia

■ 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

Erfassung und Verbesserung der Compliance von Kindern und Jugendlichen mit onkologischen Erkrankungen
■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e. V.

Forschungsförderung
■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Galen Holdings PLC

International Registry Relapsed AML 2009
■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Creutzig, Ursula (Prof. Dr. med.); Förderung: keine

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

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.

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

Früherkennung neuromuskulärer Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung des M. Pompe durch den Einsatz von Fragebogen und künstlicher Intelligenz
■ Projektleitung: Grigull, Lorenz (PD Dr. med.); Förderung: Genzyme GmbH

Untersuchung zur Erfassung prädiktiver Marker für eine Blutungsneigung von Konduktorinnen für Hämophilie A und B
■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Kooperationspartner: 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.), Schmidt, Dimitrij; Förderung: nicht bekannt

ReFacto AF PUP-Studie
■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Kooperationspartner: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr. med.), Rietze, Monika; Förderung: Pfizer Pharma GmbH

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
■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Kooperationspartner: Studienleiter: Hermann, F.H. (Prof. Dr. med.), Greifswald

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: Firma Biotest

von Willebrand disease prophylaxis network. The VWD international prophylaxis (VIP) study. Internationale multizentrische Studie

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.), Eisert, Roswitha (Dr. med.); Kooperationspartner: Studienleitung Berntorp, E. (Prof. Dr. med.), Malmö, Schweden

Integrationsprojekt „Der Weg in die Zukunft". Erfolgreicher Einstieg in das Berufsleben für Jugendliche mit Hämophilie

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.), Rietze, Monika; Förderung: Novo Nordisk

Originalpublikationen

Agarwal N, Becker A, Jost KL, Haase S, Thakur BK, Brero A, Hardt T, Kudo S, Leonhardt H, Cardoso MC. MeCP2 Rett mutations affect large scale chromatin organization. Hum Mol Genet; 2011;20(21):4187-4195

Alford KA, Reinhardt K, Garnett C, Norton A, Böhmer K, von Neuhoff C, Kolenova A, Marchi E, Klusmann JH, Roberts I, Hasle H, Reinhardt D, Vyas P. Analysis of GATA1 mutations in Down syndrome transient myeloproliferative disorder and myeloid leukemia. Blood; 2011;118(8):2222-2238

Balgobind BV, Hollink IH, Arentsen-Peters ST, Zimmermann M, Harbott J, Beverloo B, von Bergh AR, Cloos J, Kaspers GJ, de Haas V, Zemanova Z, Stary J, Cayuela JM, Baruchel A, Creutzig U, Reinhardt D, Pieters R, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink MM. Integrative analysis of type-I and type-II aberrations underscores the genetic heterogeneity of pediatric acute myeloid leukemia. Haematologica; 2011;96(10):1478-1487

Balgobind BV, Van den Heuvel-Eibrink MM, De Menezes RX, Reinhardt D, Hollink IH, Arentsen-Peters ST, van Wering ER, Kaspers GJ, Cloos J, de Bont ES, Cayuela JM, Baruchel A, Meyer C, Marschalek R, Trka J, Stary J, Beverloo HB, Pieters R, Zwaan CM, den Boer ML. Evaluation of gene expression signatures predictive of cytogenetic and molecular subtypes of pediatric acute myeloid leukemia. Haematologica; 2011;96(2):221-230

Bienemann K, Burkhardt B, Modlich S, Meyer U, Möricke A, Bienemann K, Mauz-Körholz C, Escherich G, Zimmermann M, Körholz D, Janka-Schaub G, Schrappe M, Reiter A, Borkhardt A. Promising therapy results for lymphoid malignancies in children with chromosomal breakage syndromes (Ataxia teleangiectasia or Nijmegen-breakage syndrome): a retrospective survey. Br J Haematol; 2011;155(4):468-476

Blink M, Buitenkamp TD, van den Heuvel-Eibrink MM, Danen-van Oorschot AA, de Haas V, Reinhardt D, Klusmann JH, Zimmermann M, Devidas M, Carroll AJ, Basso G, Pession A, Hasle H, Pieters R, Rabin KR, Izraeli S, Zwaan CM. Frequency and prognostic implications of JAK 1-3 aberrations in Down syndrome acute lymphoblastic and myeloid leukemia. Leukemia; 2011;25(8):1365-1368

Coenen EA, Raimondi SC, Harbott J, Zimmermann M, Alonzo TA, Auvrignon A, Beverloo HB, Chang M, Creutzig U, Dworzak MN, Forestier E, Gibson B, Hasle H, Harrison CJ, Heerema NA, Kaspers GJ, Leszl A, Litvinko N, Lo Nigro L, Morimoto A, Perot C, Reinhardt D, Rubnitz JE, Smith FO, Stary J, Stasevich I, Strehl S, Taga T, Tomizawa D, Webb D, Zemanova Z, Pieters R, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink MM. Prognostic significance of additional cytogenetic aberrations in 733 de novo pediatric 11q23/MLL-rearranged AML patients: results of an international study. Blood; 2011;117(26):7102-7111

Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP, Dworzak MN, Fleischhack G, von Neuhoff C, Sander A, Schrauder A, von Stackelberg A, Ritter J, Stary J, Reinhardt D. CNS irradiation in pediatric acute myleoid leukemia: Equal results by 12 or 18 Gy in studies AML-BFM98 and 2004. Pediatr Blood Cancer; 2011;57(6):986-992

Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP, Dworzak MN, Kremens B, Lehrnbecher T, von Neuhoff C, Sander A, von Stackelberg A, Schmid I, Stary J, Steinbach D, Vormoor J, Reinhardt D. Favorable

outcome in infants with AML after intensive first- and second-line treatment: an AML-BFM study group report. Leukemia; 2011;DOI: 10.1038/leu.2011.267; 10.1038/leu.2011.267

Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP, Dworzak MN, von Neuhoff C, Sander A, Schrauder A, Teigler-Schlegel A, Stary J, Corbacioglu S, Reinhardt D. Second induction with high-dose cytarabine and mitoxantrone: different impact on pediatric AML patients with t(8;21) and with inv(16). Blood; 2011;118(20):5409-5415

Damm F, Thol F, Hollink I, Zimmermann M, Reinhardt K, van den Heuvel-Eibrink MM, Zwaan CM, de Haas V, Creutzig U, Klusmann JH, Krauter J, Heuser M, Ganser A, Reinhardt D, Thiede C. Prevalence and prognostic value of IDH1 and IDH2 mutations in childhood AML: a study of the AML-BFM and DCOG study groups. Leukemia; 2011;25(11):1704-1710

Dan L, Klimenkova O, Klimiankou M, Klusmann JH, van den Heuvel-Eibrink MM, Reinhardt D, Welte K, Skokowa J. The role of Sirtuin 2 activation by nicotinamide phosphoribosyltransferase in the aberrant proliferation and survival of myeloid leukemia cells. Haematologica; 2011;DOI: 10.3324/haematol.2011.055236

Danen-van Oorschot AA, Kuipers JE, Arentsen-Peters S, Schotte D, de Haas V, Trka J, Baruchel A, Reinhardt D, Pieters R, Michel Zwaan C, van den Heuvel-Eibrink MM. Differentially expressed miRNAs in cytogenetic and molecular subtypes of pediatric acute myeloid leukemia. Pediatr Blood Cancer; 2012;58(5):715-721

de Ru MH, Boelens JJ, Das AM, Jones SA, van der Lee JH, Mahlaoui N, Mengel E, Offringa M, O'Meara A, Parini R, Rovelli A, Sykora KW, Valayannopoulos V, Vellodi A, Wynn RF, Wijburg FA. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. Orphanet J Rare Dis; 2011;6:55

Dingemann C, Linderkamp C, Weidemann J, Bataineh ZA, Ure B, Nustede R. Thoracic Wall Reconstruction for Primary Malignancies in Children: Short- and Long-term Results. Eur J Pediatr Surg; 2011;DOI: 10.1055/s-0031-1285873

Ellinghaus E, Stanulla M, Richter G, Ellinghaus D, Te Kronnie G, Cario G, Cazzaniga G, Horstmann M, Panzer Grümayer R, Cavé H, Trka J, Cinek O, Teigler-Schlegel A, Elsharawy A, Häsler R, Nebel A, Meissner B, Bartram T, Lescai F, Franceschi C, Giordan M, Nürnberg P, Heinzow B, Zimmermann M, Schreiber S, Schrappe M, Franke A. Identification of germline susceptibility loci in ETV6-RUNX1-rearranged childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia; 2011;DOI:10.1038/leu.2011.302

Escherich G, Tröger AF, Göbel U, Graubner U, Pekrun A, Jorch N, Kaspers G, Zimmermann M, Zur Stadt U, Kazemir K, Pieters R, Horstmann M, Denboer ML, Janka-Schaub G. The long-term impact of in vitro drug sensitivity testing on risk stratification and treatment outcome in acute lymphoblastic leukemia of childhood (CoALL 06-97). Haematologica; 2011;96(6):854-862

Grigull L, Sykora KW, Tenger A, Bertram H, Meyer-Marcotty M, Hartmann H, Bültmann E, Beilken A, Zivicnjak M, Mynarek M, Osthaus AW, Schilke R, Kollewe K, Lücke T. Variable disease progression after successful stem cell transplantation: Prospective follow-up investigations in eight patients with Hurler syndrome. Pediatr Transplant; 2011;15(8):861-869

Hartmann C, Weinel P, Schmid H, Grigull L, Sander A, Linderkamp C, Welte K, Reinhardt D. Oxaliplatin, Irinotecan, and Gemcitabine: A Novel Combination in the Therapy of Progressed, Relapsed, or Refractory Tumors in Children. J Pediatr Hematol Oncol; 2011;33(5):344-349

Heuser M, Yun H, Berg T, Yung E, Argiropoulos B, Kuchenbauer F, Park G, Hamwi I, Palmqvist L, Lai CK, Leung M, Lin G, Chaturvedi A, Thakur BK, Iwasaki M, Bilenky M, Thiessen N, Robertson G, Hirst M, Kent D, Wilson NK, Gottgens B, Eaves C, Cleary ML, Marra M, Ganser A, Humphries RK. Cell of origin in AML: susceptibility to MN1-induced transformation is regulated by the MEIS1/AbdB-like HOX protein complex. Cancer Cell; 2011;20(1):39-52

Hollink IH, Feng Q, Danen-van Oorschot AA, Arentsen-Peters ST, Verboon LJ, Zhang P, de Haas V, Reinhardt D, Creutzig U, Trka J, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM, Wang J, Zwaan CM. Low frequency of DNMT3A mutations in pediatric AML, and the identification of the OCI-AML3 cell line as an in vitro model. Leukemia; 2012;26(2):371-373

Hollink IH, van den Heuvel-Eibrink MM, Arentsen-Peters ST, Pratcorona M, Abbas S, Kuipers JE, van Galen JF, Beverloo HB, Sonneveld E, Kaspers GJ, Trka J, Baruchel A, Zimmermann M, Creutzig U, Reinhardt D, Pieters R, Valk PJ, Zwaan CM. NUP98/NSD1 characterizes a novel poor prognostic group in acute myeloid leukemia with a distinct HOX gene expression pattern. Blood; 2011;118(13):3645-3656

Hussein K, Maecker-Kolhoff B, Klein C, Kreipe H. Transplantations-assoziierte Lymphoproliferationen. Pathologe; 2011;32(2):152-158

Keliris A, Ziegler T, Mishra R, Pohmann R, Sauer MG, Ugurbil K, Engelmann J. Synthesis and characterization of a cell-permeable bimodal contrast agent targeting beta-galactosidase. Bioorg Med Chem; 2011;19(8):2529-2540

Kempf T, Zarbock A, Widera C, Butz S, Stadtmann A, Rossaint J, Bolomini-Vittori M, Korf-Klingebiel M, Napp LC, Hansen B, Kanwischer A, Bavendiek U, Beutel G, Hapke M, Sauer MG, Laudanna C, Hogg N, Vestweber D, Wollert KC. GDF-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice. Nat Med; 2011;17(5):581-588

Klusmann JH, Reinhardt D, Zimmermann M, Kremens B, Vormoor J, Dworzak M, Creutzig U, Klingebiel T. The role of matched sibling donor allogeneic stem cell transplantation in pediatric high-risk acute myeloid leukemia: results from the AML-BFM 98 study. Haematologica; 2012;97(1):21-29

Kremeike K, Sander A, Eulitz N, Reinhardt D. Spezialisierte ambulante pädiatrische Palliativversorgung (SAPPV)-beta ein Konzept zur flächendeckenden Umsetzung in Niedersachsen. Kinderkrankenschwester; 2010;29(10):419-423

Malaise M, Neumeier M, Botteron C, Döhner K, Reinhardt D, Schlegelberger B, Göhring G, Gruhn B, Debatin KM, Corbacioglu S. Stable and reproducible engraftment of primary adult and pediatric acute myeloid leukemia in NSG mice. Leukemia; 2011;25(10):1635-1639

Metzelder ML, Schober T, Grigull L, Klein C, Kuebler JF, Ure BM, Maecker-Kolhoff B. The Role of Laparoscopic Techniques in Children with Suspected Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders. J Laparoendosc Adv Surg Tech A; 2011;21(8):676-770

Meyer LH, Eckhoff SM, Queudeville M, Kraus JM, Giordan M, Stursberg J, Zangrando A, Vendramini E, Moricke A, Zimmermann M, Schrauder A, Lahr G, Holzmann K, Schrappe M, Basso G, Stahnke K, Kestler HA, Te Kronnie G, Debatin KM. Early relapse in all is identified by time to leukemia in NOD/SCID mice and is characterized by a gene signature involving survival pathways. Cancer Cell; 2011;19(2):206-217

Mynarek M, Tolar J, Albert MH, Escolar ML, Boelens JJ, Cowan MJ, Finnegan N, Glomstein A, Jacobsohn DA, Kühl JS, Yabe H, Kurtzberg J, Malm D, Orchard PJ, Klein C, Lücke T, Sykora KW. Allogeneic hematopoietic SCT for alpha-mannosidosis: an analysis of 17 patients. Bone Marrow Transplant; 2012;47(3):352-359

Oschlies I, Burkhardt B, Chassagne-Clement C, D'amore ES, Hansson U, Hebeda K, Mc Carthy K, Kodet R, Maldyk J, Mullauer L, Porwit A, Schmatz AI, Tinguely M, Abramov D, Wotherspoon A, Zimmermann M, Reiter A, Klapper W. Diagnosis and Immunophenotype of 188 Pediatric Lymphoblastic Lymphomas Treated Within a Randomized Prospective Trial: Experiences and Preliminary Recommendations From the European Childhood Lymphoma Pathology Panel. Am J Surg Pathol; 2011;35(6):836-844

Ramachandran S, Tran DD, Klebba-Faerber S, Kardinal C, Whetton AD, Tamura T. An ataxia-telangiectasia-mutated (ATM) kinase mediated response to DNA damage down-regulates the mRNA-binding potential of THOC5. RNA; 2011;17(11):1957-1966

Schneider F, Hoster E, Schneider S, Dufour A, Benthaus T, Kakadia PM, Bohlander SK, Braess J, Heinecke A, Sauerland MC, Berdel WE, Buechner T, Woermann BJ, Feuring-Buske M, Buske C, Creutzig U, Thiede C, Zwaan MC, van den Heuvel-Eibrink MM, Reinhardt D, Hiddemann W, Spiekermann K. Age-dependent frequencies of NPM1 mutations and FLT3-ITD in patients with normal karyotype AML (NK-AML). Ann Hematol; 2012;91(1):9-18

Schrappe M, Valsecchi MG, Bartram CR, Schrauder A, Panzer-Grümayer R, Möricke A, Parasole R, Zimmermann M, Dworzak M, Buldini B, Reiter A, Basso G, Klingebiel T, Messina C, Ratei R, Cazzaniga G, Köhler R, Locatelli F, Schäfer BW, Arico M, Welte K, van Dongen JJ, Gadner H, Biondi A, Conter V. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. Blood; 2011;118(8):2077-2084

Steinbach D, Wilhelm B, Kiermaier HR, Creutzig U, Schrappe M, Zimmermann M, Debatin KM, Gruhn B, von Stackelberg A, Jürgens H, Strahm B, Reinhardt D, Möricke A. Long term survival in children with acute leukaemia and complications requiring mechanical ventilation. Arch Dis Child; 2011;96(11):1026-1032

Takeuchi S, Matsushita M, Zimmermann M, Ikezoe T, Komatsu N, Seriu T, Schrappe M, Bartram CR, Koeffler HP. Clinical significance of aberrant DNA methylation in childhood acute lymphoblastic leukemia. Leuk Res; 2011;35(10):1345-1349

Thol F, Heuser M, Damm F, Klusmann JH, Reinhardt K, Reinhardt D. DNMT3A mutations are rare in childhood acute myeloid leukemia. Haematologica; 2011;96(8):1238-1240

Tischer S, Basila M, Maecker-Kolhoff B, Immenschuh S, Oelke M, Blasczyk R, Eiz-Vesper B. Heat shock protein 70/peptide complexes: potent mediators for the generation of antiviral T cells particularly with regard to low precursor frequencies. J Transl Med; 2011;9(1):175

von Neuhoff N, Hartmann P, Souquet M, Reinhardt D. Genexpressionsprofiling in einzelnen Leukämiezellen. Laborwelt; 2011;12(4):16

Wachowiak J, Sykora KW, Cornish J, Chybicka A, Kowalczyk JR, Gorczynska E, Choma M, Grund G, Peters C. Treosulfan-based preparative regimens for allo-HSCT in childhood hematological malignancies: a retrospective study on behalf of the EBMT pediatric diseases working party. Bone Marrow Transplant; 2011;46(12):1510-1518

Wieland I, Wermes C, Eifrig B, Holstein K, Pollmann H, Siegmund B, Eberl W, Kemkes-Matthes B, Bidlingmaier C, Kurnik K, Lischetzki G, Nimtz-Talaska A, Eisert R, Bogdanova N, Doerk T, Sykora KW. Inhibitor-Immunology-Study: Evaluation of inhibitor development in haemophilia B. Hämostaseologie; 2011;31(Suppl.1):S57-S60

Woessmann W, Zimmermann M, Lenhard M, Burkhardt B, Rossig C, Kremens B, Lang P, Attarbaschi A, Mann G, Oschlies I, Klapper W, Reiter A. Relapsed or Refractory Anaplastic Large-Cell Lymphoma in Children and Adolescents After Berlin-Frankfurt-Muenster (BFM)-Type First-Line Therapy: A BFM-Group Study. J Clin Oncol; 2011;29(22):3065-3071

Zeidler L, Zimmermann M, Moericke A, Meissner B, Bartels D, Tschan C, Schrauder A, Cario G, Goudeva L, Jager S, Ratei R, Ludwig WD, Teigler-Schlegel A, Skokowa J, Kohler R, Bartram CR, Riehm H, Schrappe M, Welte K, Stanulla M. Low platelet counts after induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia strongly associate with poor early response to treatment as measured by minimal residual disease and are prognostic for treatment outcome. Haematologica; 2012;97(3):402-409

Abstracts

2011 wurden 65 Abstracts publiziert.

Promotionen

Baumgartner Sandra (Dr. med.): Nitrostyrolderivate als potentielle neue Zytostatika in der Therapie von Leukämien?: Comet-Assay basierte Untersuchungen zur DNA-schädigenden und pro-apoptotischen Wirkung von [beta]-Nitrostyrol.

Dahl Daphne (Dr. med.): Prolongierte isolierte Erythrozyten-Transfusionsabhängigkeit nach allogener Blutstammzelltransplantation: Identifikation von Risikopatienten.

Herbst Christin (Dr. med.): Überexpression der G-CSFR Isoform IV bei der AML im Kindesalter und ihre Bedeutung für eine erhöhte Rezidivneigung nach G-CSF-Applikation.

Hummel Olga (Dr. med.): Rolle von TGF und CXCR4 in den akuten megakaryoblastären Leukämien im Kindesalter.

Lüllmann Birke (Dr. med.): Schmerzreduktion bei der Punktion zentralvenöser Port-Katheter von pädiatrischen Patienten durch Lokalanästhesie mittels EMLA-Pflaster: eine prospektive Studie zum Vergleich zweier Einwirkzeiten des Lokalanästhetikums.

Scharn Nicole (Dr. med.): CSF3R-Mutationen bei pädiatrischen Patienten mit akuter myeloischer Leukämie.

Schlötelburg Wiebke (Dr. med.): Impfungen nach allogener Blut-Stammzelltransplantation bei Kindern und Jugendlichen: Wirksamkeit eines frühen Impfschemas und Einfluss der T-Zell-Depletion auf die Impfantwort.

Stipendien

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.

Maroz, Aliaksandra (PhD): Myeloische Leukämie bei Kindern mit Down Syndrome: Untersuchung des Einflusses von Trisomie 21 und des onkogenen GATA1s in der fetalen Hämatopoese.

Raghavan, Veera Thangapandi (PhD): „Functional Genomics": Discovery of essential oncogenes by RNA interference screening in myeloid leukemia in Down syndrome.

Emmrich, Stephan (PhD): Die Bedeutung von miRNAs bei der Entwicklung der Myeloischen Leukämie bei Kindern mit Down Syndrom und der molekularen Regulation der Hämatopoese.

Henke, Kerstin (StrucMed): Funktionelle Charakterisierung von deregulierten microRNAs in akuten myeloischen Leukämien mit MLL-Translokationen.

Rasche, Mareike (StrucMed): Regulation der auf Chromosom 21 codierten Transkriptionsfaktoren und die Effekte auf die Megakaryopoese und Environment

Engeland, Felix (StrucMed): Funktionelle Charakterisierung von deregulierten microRNAs in akuten myeloischen Leukämien mit MLL-Translokationen.

Pittermann, Erik (PhD): Tracing transient stages of hematopoietic disorders using iPSC technology.

Streltsov, Alexandra (Dr. med.): Molekulare Charakterisierung von lincRNAs bei Down Syndrom assoziierter Leukämie.

Kotlarz, Daniel (Dr. med.): Role adaptors protein in hematopoiesis.

Murugan, Dhaarini, (M.Sc.): Pathophysiology of inflammatory bowel disease in children.

Minhas, Ankita, (M.Sc.): Functional analysis of hax1 in animal models.

Wissenschaftspreise

Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.): Developmental stage-specific interplay of GATA1 and IGF signaling in fetal megakaryopoieses and leukemogenesis Rudolf-Schön Preis.

Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.): Leukemia Clinical Research Award (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie).

Grigull, Lorenz (PD Dr. med.): Lehrpreis Medizin: bester Dozent des 4. Studienjahres (2. Platz).

Kotlarz, Daniel: Dr. Wilhelm Friedrich Fischer Forschungspreis für die Forschungsarbeit „Entzündliche Darmerkrankungen und genetische Webfehler in den Genen des Interleukin-10 Rezeptors".

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.): Chair I-BFM AML Committee Gremien: Clinical Trial Committee der ITCC, Scientific Program Advisory Committee; International Society of Paediatric Oncology (SIOP) Gutachter: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), KiKa (Kinderen Kankervrij) Elternorganisation Niederlande, José-Carreras-Leukämiestiftung, Zeitschriften: Editorial Board Member "Pediatric Blood and Cancer"; "Journal of Oncology" Reviewer: 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, New England Journal, u.a.

Wermes, Cornelia (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

Leukämierisiko bei genetischen Untergruppen der angeborenen Neutropenien

Das Register für schwere chronische Neutropenien (Severe Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR)) sammelt seit 1994 Daten zum Langzeitverlauf von Patienten mit schweren chronischen Neutropoenien. Das Register kooperiert derzeit mit 22 Partnern aus Europa und den Anreihnerstaaten. Insgesamt liegen Daten zu 544 Patienten vor. Im letzten Jahr erhielt die Registerzentrale den Zuschlag der GPOH als Studienzentrale für eine Langzeitbeobachtungsstudie bei Patienten mit schweren chronischen Neutropenien.

Unter dem Begriff „Schwere Chronische Neutropenie" (SCN) wird eine heterogene Gruppe hämatologischer Erkrankungen zusammengefasst, die durch eine dauerhafte Verminderung der neutrophilen Granulozyten im Blut charakterisiert ist.

Schwere chronische Neutropenien können angeboren oder erworben sein. Die angeborenen Neutropenien (congenitale Neutropenie, CN) kommen allein oder in Verbindung Stoffwechelstörungen, neurologischen Auffälligkeiten, Organfehlbildungen, Skelettveränderungen oder Gedeihstörungen vor. Sie sind in der Regel durch einen Ausreifungsstopp der Myelopoese auf der Stufe der Promyelozyten oder Myelozyten und daraus resultierender schwerer Neutropenie mit absoluten Neutrophilenzahlen <200/µl bei normaler Zellularität des übrigen Knochenmarks charakterisiert. Die Erkrankung tritt weltweit auf mit einer geschätzten Häufigkeit von 2 bis 4 Erkrankungen pro Million Einwohner bei identischem Geschlechterverhältnis. Unterschiede in der Häufigkeit sind vor allem auf kulturelle Einflüsse (z.B. Häufigkeit von Verwandtenehen) zurückzuführen. Wichtige Erkrankungen aus dieser Gruppe sind unter anderem das Kostmann-Syndrom bei dem neurologische Symptome auftreten können, das Shwachman-Diamond-Syndrom als Kombination einer Neutropenie mit einer Pankreasinsuffizienz und Gedeihstörung sowie einer Vielzahl weiterer unterschiedlich häufiger Zusatzsymptome oder das Barth-Syndrom, das neben der Neutropenie durch eine dilatative Kardiomyopathie gekennzeichnet ist. Eine Sonderform ist die zyklische Neutropenie, bei der die Granulozytenwerte

einen ständig ansteigen und abfallen, gemäß einem Zyklus und nur vorübergehend stark vermindert sind. Schwere, zum Teil lebensbedrohliche bakterielle Infektionen treten meist bereits im frühen Kindesalter auf. Mit der Identifikation neuer Gendefekte, wächst die Anzahl genetischer Untergruppen. Bis heute sind mehr als 20 genetische Defekte beschrieben, die eine congenitale Neutropenie verursachen können. Bei der Mehrzahl der CN-Patienten ist die Erkrankung autosomal dominant vererbt, die rezessiven Formen der schweren angeborenen Neutropenie sind gehäuft bei Kindern konsanguiner Eltern zu beobachten. Zusätzlich gibt es Patienten ohne eindeutigen Erbgang.

Im Register liegen Daten zu 336 Patienten mit angeborenen Formen der schweren chronischen Neutropenie vor, davon wurden 255 Patienten molekulargenetische untersucht. Unter den 255 getesteten Patienten fanden sich 71 Patienten mit ELANE –Mutation, 31 mit HAX1- , 47 mit SBDS-, 18 mit WAS-, 21 mit G6PT-, 9 mit G6PC3-, 4 mit p14- sowie 5 mit TAZ1- Mutationen. In 36 Patienten mit angeborener Neutropenie konnte weder eine ELANE- noch eine HAX1- Mutation nachgewiesen werden. 81 Patienten konnten bisher noch nicht getestet werden. Bei der zyklischen Neutropenie analysierten wir die Daten von 66 Patienten. Von den 28 getesteten Patienten konnte bei 22 Patienten eine Mutation im ELANE-Gen nachgewiesen werden.

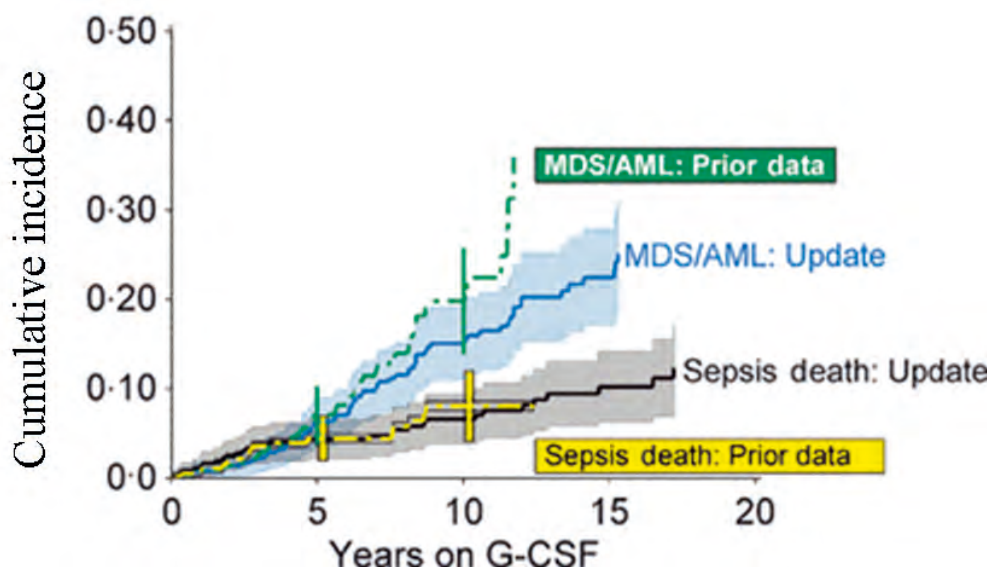


Abb. 1:

Ein erhöhtes Leukämierisiko ist für Patienten mit angeborenen Neutropenien (congenital neutropenia; CN) bereits dokumentiert worden (Bild1; Rosenberg, Zeidler, et al., BrJHaematol., 2010). Die Leukämieinzidenz der Gesamtgruppe liegt aktuell bei über 10 %, unterscheidet sich jedoch in genetischen Untergruppen signifikant (ASH Abstract 2011). Wir haben die Incidenz und das Leukämierisiko für Patienten mit congenitaler Neutropenie und bekannten Mutationen im ELANE, HAX1, G6PT, G6PC3, WAS, SBDS, TAZ1 und p14 oder unbekannter Mutation analysiert. Die Verteilung von Leukämien nach genetischem Subtyp bei Patienten mit angeborenen Neutropenien ist in der folgenden Tabelle dargestellt:

Gene Mutation	Patients N	MDS/Leukämie n / (%)
Total CN	**336**	**36 (10.7)**
• *ELANE-CN*	71	**11 (14,3)**
• *HAX1-CN*	31	**4 (13,0)**
• *ELANE neg/HAX1neg*	36	**6 (16,7)**
• *SBDS*	47	**4 (8,5)**
• *WAS*	18	**2 (11,1)**
• *G6PT*	21	0
• *G6PC3*	9	0
• *TAZ1*	5	0
• *p14*	4	0
• *not testet*	81	**9 (11,1)**
Total CyN	**66**	**1 (1,5)**
• *ELANE-CyN*	22	**1(4,5)**
• *ELANE neg-CyN*	6	0
• *not testet*	38	**1 (0,3)**

Abb. 2: Stable long-term risk of leukemia in CN patients

Alle Untergruppen profitieren von einer Therapie mit dem hämatopoetischen Wachstumsfactor G-CSF (Granulocyte-Colony stimulating Factor). Patienten, die höhere Dosen G-CSF benötigen um die Neutrophilenzahlen in den Zielberich (<1000/µl) zu bringen, weisen ein erhöhtes Leukämieriskio auf (Rosenberg, Zeidler et al., 2010).

Mutationen im G-CSF- Rezeptor Gen treten gewöhnlich ohne weitere klinische Auffälligkeiten, wie z.B. verändertes Ansprechen auf G-CSF, in verschiedenen Untergruppen auf, sie können aber eine erster Indikator für die Entwicklung einer Leukämie sein.

Zusammenfassung

Trotz der großen Heterogenität ursächlicher Genveränderungen und assoziierter Begleitfehlbildungen lassen sich Gendefekte mit sehr hohem Leukämierisiko von solchen, bei denen bislang keine Leukämien dokumentiert wurden, unterscheiden. Endgülttige Aussagen lassen sich jedoch aufgrund der limitierten Fallzahlen in den einzelnen Untergruppen noch nicht machen.

Zeidler C, Germeshausen M, Klein C, Welte K. Clinical implications of ELA2-, HAX1-, and G-CSF-receptor (CSF3R) mutations in severe congenital neutropenia. Br J Haematol. 2009;144: 459-67

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;150:196-9

C. Zeidler, P Vandenberghe, I. Schäfer, L. Hoy, M. Zimmermann, M. Germeshausen, K. Welte, for the European Branch of the Severe Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR), Hannover, Germany. Update on the risk of secondary leukemia in genetic subgroups (ELA2, HAX1, WASP, G6PC3, p14) of congenital neutropenia. (Abstract; Presentation bei der American Society of Hematology, San Diego, 2011)

■ Projektleitung: Zeidler, Cornelia (Dr.med.); Kooperationspartner: Steinemann, Doris (PD, Dr.med.), Zell-und Molekularpathologie; Baum, Christopher (Prof. Dr.), Experimentelle Hämatologie; Reinhardt, Dirk (Prof. Dr.med.), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie; Germeshausen, Manuela (Dr. rer.nat.), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie und Molekulare Hämatopoese; Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung; NIH; e-Rare;

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: BMBF, Netzwerk "Angeborene Störungen der Blutbildung" (Teilprojekt 1.1)

Netzwerkkoordination

■ Projektleitung: Zeidler, Cornelia (Dr. med.), Welte, Karl (Prof. 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 Berücksichtung 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: NIH

Konstitutive Aktivierung von STAT5 in myeloischen Vorläuferzellen von Patienten mit schwerer angeborener Neutropenie als mögliche Ursache einer Hemmung von LEF-1 und C/EBP⊠ und potentiell einer leukämischen Transformation

■ Projektleitung: Skokowa, Julia (Dr. med. PhD), Welte, Karl (Prof. Dr. med.), 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 Leukämiestiftung e.V.

Analyse der Rolle der Sirtuin-2 induzierter De-Acetylierung von Transkriptionsfaktoren in der Leukämogenese bei Patienten mit kongenitaler Neutropenie

■ Projektleitung: Skokowa, Julia (Dr. med., PhD), Lan Dan (Dr.med.); Förderung: Gesellschaft der Freunde der MHH

CNV-Analyse bei Patienten mit schwerer angeborenen Neutropenie mittels GenomeWide SNP-Chip Technologie

■ Projektleitung: Skokowa, Julia (Dr. med., PhD), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: Madeleine Schickedanz Kinderkrebsstiftung

Leukemogenese in CN-Patienten: Suche nach genetischen Ursachen

■ Projektleitung: Skokowa, Julia (Dr. med. PhD); Förderung: Dieter Schlag Stiftung

E-Rare-Verbund: Angeborene Neutropenien mit Mutationen im ELA2-GEN: Klinische Genotyp-Phänotyp Analyse

■ Projektleitung: Zeidler, Cornelia (Dr. med.); Förderung: BMBF, Projektträger im DLR

E-Rare-Verbund: Angeborene Neutropenien mit Mutationen im ELA2-GEN: Klinische Genotyp-Phänotyp Analyse

- Projektleitung: Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, Projektträger im DLR

Die Analyse der Ursachen der Leukämieentstehung bei Patienten mit schwerer angeborener Neutropenie und de novo AML`s

- Projektleitung: Skokowa, Julia (Dr. med. PhD); Förderung: Madeleine Schickedanz Kinderkrebsstiftung

Anschaffung einer sterilen Werkbank und einer Kühlzentrifuge

- Projektleitung: Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: Benekids Hannover e.V.

Analysis of the role of G-CSFR mutations in combination with defective LEF-1 expression in the leukemogenic transformation of CN-Patients

- Projektleitung: Skokowa, Julia (Dr. med. PhD); Förderung: Dieter Schlag Stiftung

Analysis of the role of NAD+ -dependent protein deacetylase SIRT2 in the pathogenesis of acute myeloid leukemia (AML)

- Projektleitung: Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

Unterstützung für Klinische Studien mit G-CSF-biosimilares bei Patienten mit angeborener Neutropenie

- Projektleitung: Zeidler, Cornelia (Dr. med.); Förderung: Sandoz International GmbH

Originalpublikationen

Al-Omari M, Korenbaum E, Ballmaier M, Lehmann U, Jonigk D, Manstein DJ, Welte T, Mahadeva R, Janciauskiene S. Acute-Phase Protein alpha1-Antitrypsin Inhibits Neutrophil Calpain I and Induces Random Migration. Mol Med; 2011;17(9-10):865-874

Boztug K, Rosenberg PS, Dorda M, Banka S, Moulton T, Curtin J, Rezaei N, Corns J, Innis JW, Avci Z, Tran HC, Pellier I, Pierani P, Fruge R, Parvaneh N, Mamishi S, Mody R, Darbyshire P, Motwani J, Murray J, Buchanan GR, Newman WG, Alter BP, Boxer LA, Donadieu J, Welte K, Klein C. Extended Spectrum of Human Glucose-6-Phosphatase Catalytic Subunit 3 Deficiency: Novel Genotypes and Phenotypic Variability in Severe Congenital Neutropenia. J Pediatr; 2011;DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.09.019

Dan L, Klimenkova O, Klimiankou M, Klusmann JH, van den Heuvel-Eibrink MM, Reinhardt D, Welte K, Skokowa J. The role of Sirtuin 2 activation by nicotinamide phosphoribosyltransferase in the aberrant proliferation and survival of myeloid leukemia cells. Haematologica; 2011;DOI: 10.3324/haematol.2011.055236

Dror Y, Donadieu J, Koglmeier J, Dodge J, Toiviainen-Salo S, Makitie O, Kerr E, Zeidler C, Shimamura A, Shah N, Cipolli M, Kuijpers T, Durie P, Rommens J, Siderius L, Liu JM. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome. Ann N Y Acad Sci; 2011;1242(1):40-55

Hartmann C, Weinel P, Schmid H, Grigull L, Sander A, Linderkamp C, Welte K, Reinhardt D. Oxaliplatin, Irinotecan, and Gemcitabine: A Novel Combination in the Therapy of Progressed, Relapsed, or Refractory Tumors in Children. J Pediatr Hematol Oncol; 2011;33(5):344-349

Heckl D, Wicke DC, Brugman MH, Meyer J, Schambach A, Büsche G, Ballmaier M, Baum C, Modlich U. Lentiviral gene transfer regenerates hematopoietic stem cells in a mouse model for Mpl-deficient aplastic anemia. Blood; 2011;117(14):3737-3747

Otto N, Manukjan G, Göhring G, Hofmann W, Scherer R, Luna JC, Lehmann U, Ganser A, Welte K, Schlegelberger B, Steinemann D. ICSBP promoter methylation in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. Leukemia; 2011;25(7):1202-1207

Schrappe M, Valsecchi MG, Bartram CR, Schrauder A, Panzer-Grümayer R, Möricke A, Parasole R, Zimmermann M, Dworzak M, Buldini B, Reiter A, Basso G, Klingebiel T, Messina C, Ratei R, Cazzaniga G, Köhler R, Locatelli F, Schäfer BW, Arico M, Welte K, van Dongen JJ, Gadner H, Biondi A, Conter V. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. Blood; 2011;118(8):2077-2084

Tiemann U, Sgodda M, Warlich E, Ballmaier M, Schöler HR, Schambach A, Cantz T. Optimal reprogramming factor stoichiometry increases colony numbers and affects molecular characteristics of murine induced pluripotent stem cells. Cytometry A; 2011;79(6):426-435

Zeidler L, Zimmermann M, Moericke A, Meissner B, Bartels D, Tschan C, Schrauder A, Cario G, Goudeva L, Jager S, Ratei R, Ludwig WD, Teigler-Schlegel A, Skokowa J, Kohler R, Bartram CR, Riehm H, Schrappe M, Welte K, Stanulla M. Low platelet counts after induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia strongly associate with poor early response to treatment as measured by minimal residual disease and are prognostic for treatment outcome. Haematologica; 2012;97(3):402-409

Übersichtsarbeiten

Ballmaier M, Germeshausen M. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: clinical presentation, diagnosis, and treatment. Semin Thromb Hemost; 2011;37(6):673-681

Promotionen

Pilzner Carolin (Dr. rer. nat.): Functional role of lysosomal proteases in allergic airway inflammation.

Abstracts

2011 wurden 11 Abstracts publiziert.

Auszeichnungen

Welte, Karl (Prof. Dr. med.): Mitgliedschaft in der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina, Natíonale Akademie der Wissenschaften.

Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin

- **Direktor: Prof. Dr. Armin Wessel** (16.07.2011 †)
- **Kommissarische Leitung: PD Dr. Harald Bertram** (ab 18.07.2011)

Tel.: 0511/532-6751/0 • E-Mail: bertram.harald@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/kinderonkologie.html

Forschungsprofil

Die Klinik für Kinderheilkunde, Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin hat auch im Jahre 2011 klinisch-wissenschaftlich und innovative experimentelle Projekte verfolgt. Die Arbeitsgruppe „Embryologie und Molekularbiologie der Herzfehler" mit ihrem Schwerpunkt für in vivo Studien zur Morphogenese, Funktion und Visualisierung des frühen embryonalen Herzens gilt international weiterhin als führend. Diese Projekte haben zum Ziel, unser Verständnis der Herzfehlerentstehung in ihren frühesten Phasen zu erweitern, um langfristig Therapiekonzepte zur Verhinderung von bzw. zur frühen Intervention bei kongenitalen Vitien zu entwickeln. Hierzu wurden folgende Projekte fortgesetzt oder abgeschlossen:

- Sequentielle Analyse von Form und Funktion des schlagenden frühembryonalen Herzens unter „natürlichen" experimentellen Bedingungen in einer speziell für diese Forschungen entwickelten Klimakammer zur Bearbeitung der Hypothese: Primäre Funktionsstörungen des embryonalen Herzens führen zu Herzfehlern
- Weiterentwicklung und Modifikation der in vorangegangenen Projekten entwickelten speziellen Klimakammer für Studien zur „Live"-Visualisierung der Herzfehlerentstehung am schlagenden embryonalen Herzen. Einsatz eines neuen nichtinvasiven Laser basierten Doppler Systems für Flussuntersuchungen und kardiodynamischen Studien im Hühnerembryo in der schalenlosen Kultur unter „natürlichen" experimentellen Bedingungen
- Erstellung von digitalen Filmen als Referenz-Katalog der Herzentwicklung am schlagenden Herzen des Hühnerembryos vom frühesten visuellen bis zum voll geformten Herzen
- Entwicklung und Etablierung einer neue Methode zur automatischen Konturerkennung, Segmentierung der Gewebegrenzen und Positionskontrolle des schlagenden embryonalen Herzens für die 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); Rekonstruktion dreidimensionaler OCT-Datensätze aus ungetriggerten rotatorischen 2D-OCT-Videoaufnahmen
- 3D-Darstellung des embryonalen Herzens sowie entstandener Herzfehlbildungen mittels Mikro-Computertomographie (µCT); Studien zur Morphogenese von komplexen Herzfehlern unter Einsatz verschiedener teratogener Substanzen und mikrochirurgischen Verfahren

Schwerpunkte der klinischen Forschung:

- Nachuntersuchungen der Funktion ‚tissue-engineerter' Homografts (‚mitwachsende Herzklappen'); Nachuntersuchung der Funktion boviner klappentragender Transplantate zur Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes
- Wirksamkeit von ‚In-line- Filtration' bei intensivmedizinisch betreuten Kindern und Jugendlichen
- Langzeitverlauf bei Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom
- Evaluation der Ultraschalldilutionstechnik zur Bestimmung des kardialen Pumpvolumens bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern oder erworbenen Herzerkrankungen sowie zur Bestimmung des Herzminutenvolumens bei kritisch kranken Kindern auf der interdisziplinären pädiatrischen Intensivstation

- Innovativer interventioneller therapeutischer Konzepte zur palliativen Behandlung angeborener Herzfehler sowie bei Gefäßkomplikationen nach Organtransplantation im Kindesalter
- Evaluation direkter perkutaner diagnostischer und therapeutischer Katheterisierungen des Pfortadersystems

Forschungsprojekte

Kardioembryologische Forschung der Abteilung Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin.

Ein im Mutterleib heranwachsender Embryo ist in seiner Entwicklung davon abhängig, dass sich sein Herz von Anfang an normal entwickelt. Früher als alle anderen Organe nimmt das Herz seine Funktion auf und beginnt zu schlagen. Zu diesem Zeitpunkt gleicht das Herz einem schlauchförmigen Hohlorgan. Während seiner folgenden Entwicklung unterliegt das Herz tiefgreifenden strukturellen und funktionellen Veränderungen.

Unsere Arbeitsgruppe untersucht die Frage, ob und wie Funktionsstörungen während der frühen Entwicklung des Herzens dazu führen können, dass Fehlbildungen entstehen: „Ziehen die Funktionsstörungen morphologische Defekte nach sich oder bedingen morphologische Fehlentwicklungen die veränderte Funktion?"

Das Huhn dient häufig als Tiermodell für die menschliche Herzentwicklung mit vergleichbaren Entwicklungsschritten und Herzfehlern. Aus den Arbeiten anderer Arbeitsgruppen lässt sich ableiten, dass eine Funktionsstörungen des Herzens während der Herzschleifenbildung zu Herzfehlern mit Beteiligung der großen Hauptschlagadern führen könnten (konotrunkale Herzfehler; z. B. double outlet right ventricle (DORV), truncus arteriosus communis (TAC)). Häufig wurden während diesen Untersuchungen die Umgebungsbedingungen wie Temperatur und Luftfeuchtigkeit aber nur ungenügend kontrolliert, so dass äußere Faktoren als Ursache für die gesehen Herzfehler zumindest mit verantwortlich sein könnten. Unsere Arbeitsgruppe verfügt über einen speziellen Inkubator, der in systematischer mehrjähriger Entwicklungsarbeit mit Ingenieuren des Instituts für Mechatronische System (IMES) der Leibniz Universität Hannover konstruiert wurde und erstmals eine ausreichende Konstanz der experimentellen Bedingungen zur Erforschung der Herzfehlerentstehung ermöglicht.

Herzfehler konnten reproduzierbar induziert werden, was sich in einer spezifischen Bandbreite von Fehlbildungen an Tag 9 wiederspiegelte. Zur besseren Analyse der entstandenen Phänotypen wurde ein spezielles verformungsfreies und volumenerhaltendes Trocknungsverfahren als Präparation für die Mikro-CT-Bildgebung evaluiert. Die auf diese Weise erstellten Datensätze zeigen in einer so noch nicht publizierten Detailtreue die resultierenden Fehlbildungen am fertigen Herzen.

Die optische Kohärenztomographie (OCT) hat sich als alternatives Bildgebungsverfahren zur Analyse der frühembryonalen Herzentwicklung etabliert. Das Herz ändert nicht nur über den gesamten Entwicklungszeitraum langsam seine Gestalt. Auch während jedes Herzschlags verformt sich das Herz und pumpt so das Blut im Kreislauf des Embryos. Die kinderkardiologische embryologische Forschergruppe hat mit den Ingenieuren des IMES, Leibniz Universität Hannover, ein Verfahren entwickelt, um diese Veränderungen des schlagenden embryonalen Hühnerherzens dreidimensional mit Hilfe der optischen Kohärenztomographie darzustellen.

Im vergangen Jahr stellten wir ein Verfahren vor, das in diesem Inkubator eine Langzeitbeobachtung der Hühnerembryonen unter möglichst kontrollierten Bedingungen mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) erlaubt.

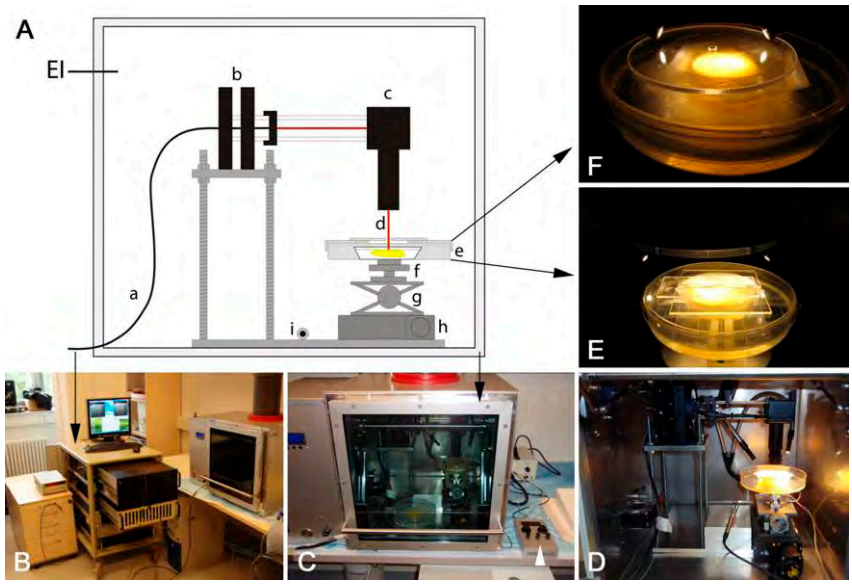


Abb. 1: Übersicht des OCT "examination incubator" (EI) mit modifizierten "shell-less culture" (SC) Systemen. A, schematische Zeichnung. Bilder der Detailkomponenten siehe B bis F: a optische Verbindung der OCT Sonde zum mobilen OCT System; b, OCT Sonde; c, "Black Box" (Spiegel auf einem galvo-scanner); d, Lichtstrahl (rot), auf den Embryo gerichtet; e, modifiziertes SC System (Details siehe E und F); f, Bühne mit drei Freiheitsgraden (xy/Rotation); g, Lab Jack; h; Bühne für Translationsbewegung; i, Temperatur Sonde. B, mobiles OCT System (links) und examination incubator (EI; rechts) mit integrierter OCT Sonde. C, EI, geschlossen. Das Display (links, blau) zeigt aktuelle Temperatur, relative Feuchte und Sauerstoffkonzentration (Einstellmöglichkeiten darunter). Kontrollpult zur Steuerung der Bühne mit drei Freiheitsgraden (weiße Pfeilspitze). D, EI, offen. E und F, modifizierte "shell-less culture" (SC) Systeme, die das Austrocknung der Embryonen bei längeren Untersuchungen verhindern. (1)

Für belastbare Aussagen über die Herzentwicklung sollten ursprünglich eine Videoanalyse für die geometrische Formanalyse mit der Messung von hämodynamischen Faktoren wie Flussgeschwindig¬keiten des Blutes und Druckmessung in großen Gefäßen kombiniert werden. Videoanalyse und Flussmessung erfolgen dabei innerhalb

der Klimakammer unter stabilen Umgebungsbedingungen, während die Druckmessung separat als invasive und potentiell letale Messmethode außerhalb der Kammer vorgenommen werden müsste.

Das Konzept der invasiven Druckmessung wurde im Verlauf der aufgrund des damit verbundenen Endes einer Messreihe durch die letale Wirkung (Präparation der Embryonen außerhalb der Klimakammer) durch eine möglichst nichtinvasive Datenerhebung wichtiger Vital- und Entwicklungsparameter ersetzt. Aus diesem Grund wurde die Hämodynamik durch Flussmessungen mit einem Laser-Doppler und ergänzende OCT-Dopplermessungen analysiert. Schwerpunkt dieser Untersuchungsreihen waren Form- und Funktionsanalysen im frühembryonalen Stadium mit verschiedenen Software-Algorithmen am Videobild und eine zusätzliche OCT-Bildgebung, mit der ergänzend 3D-Datensätze akquiriert, bzw. aus in-vivo-Schnittbildsequenzen sogar 4D-Daten des schlagenden Herzens erhoben werden konnten.

Wie bei einer Computer-Tomographie bei einem Patienten haben wir ein rotatorisches Verfahren gewählt. Dazu nehmen wir hintereinander 90 Videosequenzen mit dem OCT auf und drehen nach jedem Video die Aufnahmeebene um 2° um die zentrale Achse.

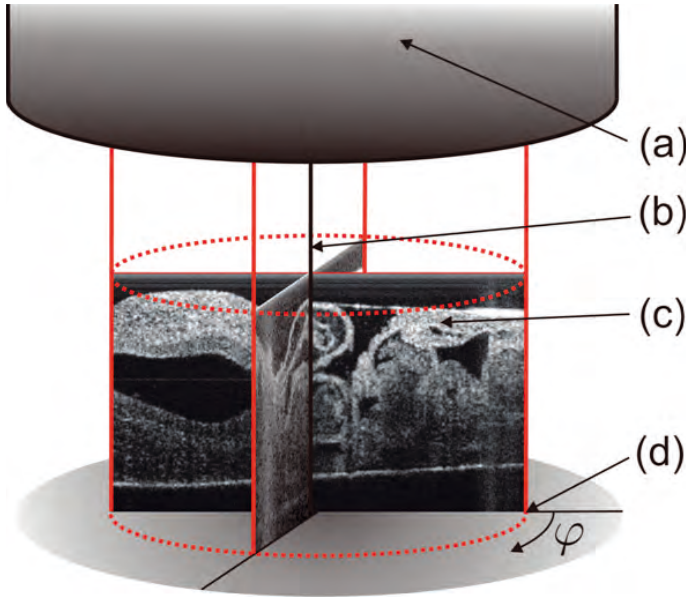


Abb. 2: Schematische Darstellung des Aufbaus für rotatorische Scans. Der Aufbau besteht aus der OCT-Sonde (a) zur Aufnahme der Video-Sequencen (B-Mode-Bilder; (c)). Dabei wird schrittweise die Aufnahmeebene um die zentrale Achse (b) um den Winkel φ (d) gedreht. Die Achse (b) entspricht dabei dem zentralen A-Scan in jedem aufgenommen Bild.

Um das Verfahren auch für in vivo-Aufnahmen zu etablieren, wurde das Problem der zu langsamen Akquise von Volumendaten mit dem OCT dadurch umgangen, dass die Daten mehrerer Herzschläge miteinander zu einem konsistenten 4D-Datensatz verrechnet wurden.

Mit Hilfe mathematischer Verfahren wird aus jedem einzelnen Video die Herzfrequenz des Embryos ermittelt. Anschließend werden die Videos synchronisiert, was durch die gemeinsame Achse in allen Videos einfach ermöglicht wird. Für die Betrachtung werden 3D-Datensätze für die einzelnen Phasen des Herzzyklus erstellt und als 3D-Videos über die Zeit dargestellt. Das entspricht dann einer vierdimensionalen Visualisierung. Abbildung 3 zeigt Bilder aus diesen Videos.

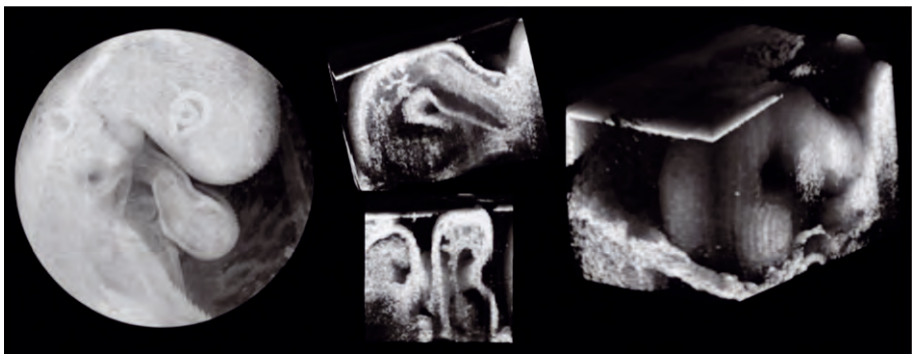


Abb. 3: Visualisierung eines 3D-Datensatzes des schlagenden Herzens als Rekonstruktion aus rotatorisch aufgenommenen B-Scan-Sequenzen. Blick auf den rekonstruierten Datensatz: links der Embryo (Tag 2 1/2 nach Inkubation; HH-Stadium 16) und rechts das Herz von linkslateral betrachtet; in der Mitte verschiedene Schnittansichten des Herzens durch den 4D-Datensatz. Die Abbildungen stammen aus den Filmen III und IV der Publikation (2).

Die Forschungsergebnisse der kardembryologischen Forschergruppe stellen einen Schritt auf dem Weg zum Verständnis der Entwicklung von Herzfehlern dar. Sie erlauben die detaillierte Beobachtung der Embryonen über einen längeren Zeitraum unter möglichst optimalen Bedingungen in vivo (1) und die vierdimensionale Darstellung der komplexen Strukturen schlagender embryonaler Hühnerherzen (2). Zusätzlich konnten während der experimentellen Arbeiten neue Erkenntnisse über die Möglichkeiten der OCT als bildgebendes Verfahren sowie durch modellbasierte Segmentierung der Herzkontur zur Funktions- und Formanalyse erarbeitet werden.

(1) Integration of an optical coherence tomography (OCT) system into an examination incubator to facilitate in vivo imaging of cardiovascular development in higher vertebrate embryos under stable physiological conditions. Happel CM, Thrane L, Thommes J, Männer J, Yelbuz TM. Ann Anat. 2011 Oct 20;193(5):425-35. doi: 10.1016/j.aanat.2011.04.006. Epub 2011 May 13.

(2) Rotationally acquired four-dimensional optical coherence tomography of embryonic chick hearts using retrospective gating on the common central A-scan. Happel CM, Thommes J, Thrane L, Männer J, Ortmaier T, Heimann B, Yelbuz TM. J Biomed Opt. 2011 Sep;16(9):096007.

■ Projektleitung: Yelbuz, Talat Mesud (Prof. Dr. med.), Happel, Christoph (Dr. med., PhD); Kooperationspartner: Heimann, Bodo (Prof. Dr. Ing. habil. Dr. h.c.), Ortmaier, Tobias (Prof. Dr. Ing), Institut für mechatronische Systeme IMES, Leibnitz Universität Hannover; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

„Form follows function" - Sequentielle Analyse von Form und Funktion des schlagenden frühembryonalen Herzens unter „natürlichen" experimentellen Bedingungen in einer neuartigen Klimakammer (Grundlagenforschung)

■ Projektleitung: Yelbuz, Talat Mesud (Prof. Dr. med.), Happel, Christoph (Dr. med., PhD); Kooperationspartner: Heimann, Bodo (Prof. Dr. Ing. habil. Dr. h.c.), Ortmaier, Tobias (Prof. Dr. Ing), Institut für mechatronische Systeme IMES, Leibnitz Universität Hannover; Förderung: DFG

Wie gehen Eltern von Säuglingen mit angeborenem Herzfehler mit der Krankheit ihres Kindes um? (Klinische Studie)®

■ Projektleitung: Wessel, Armin (Prof. Dr. med.), Grosser, Urte (Dr. med.); Kooperationspartner: Geyer, Siegfried (Prof. Dr. phil.), Medizinische Soziologie der MHH; Förderung: DFG

Evaluation der Ultraschalldilutionstechnik zur HZV Bestimmung bei herzkranken Kindern

■ Projektleitung: Bertram, Harald (PD. Dr. med.), Böhne, Martin (Dr. med.); Förderung: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie

Clopidogrel und ASS in der Pädiatrie (CLASS)

■ Projektleitung: Bertram, Harald (PD Dr. med.), Happel, Christoph M (Dr. med., PhD), Wieland Yvonne (Dr. med.), Schmidt, Florian (Dr. med.); Kooperationspartner:: Birschmann Ingvild (Dr. Dr. med.), Hämatologie, Hämostasiologie, Onkologie der MHH; Förderung: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie

Chronische Rechtsherzinsuffizienz (Klinische Studie)

■ Projektleitung: Wessel, Armin (Prof. Dr. med); Förderung: BMWF

Cardiac Function Under Stress for Early Detection of the Right Ventricular Insuffi ciency After Repair of Tetralogy of Fallot

■ Projektleitung: Wermter, Burkhard J. (Dr. med.); Kooperationspartner: Kompetenznetz „Angeborene Herzfehler", Berlin; Förderung: BMWF

Follow up of Post-repair Tetralogy of Fallot

■ Projektleitung: Wermter, Burkhard J. (Dr. med.); Kooperationspartner: Kompetenznetz „Angeborene Herzfehler", Berlin; Förderung: BMWF

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: BMWF

Wissenschaftliche Begleitung eines neugeschaffenen Ausbildungskonzeptes zur Sicherheit in der Infusionstherapie (Infusionsworkshop)

■ Projektleitung: Sasse, Michael (Dr. med.), Jack, Thomas (Dr. med.), Böhne, Martin (Dr. med.); Förderung: Industrie

Inkompatibilitäten von parenteral applizierten Medikamenten

■ Projektleitung: Sasse, Michael (Dr. med.), Jack, Thomas (Dr. med.), Böhne, Martin (Dr. med.); Förderung: Industrie

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 (Dr. med., PhD); Kooperationspartner: Ortmaier, Tobias (Prof. Dr.-Ing.), Thommes, Jan (Dipl.-Ing.), Leibniz Universität Hannover, Institut fur Mechatronische Systeme, Lars (M.Sc., PhD, Scientist), Technical University of Denmark, Department of Photonics Engineering, Männer, Jörg (PD Dr. med.), Georg-August-Universitat zu Göttingen, Anatomie/Embryologie; Förderung: DFG

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 (Dr. med., PhD); Kooperationspartner: Bach, Friedrich-Wilhelm (Prof. Dr.-Ing.), Bormann, Dirk (Dr.-Ing.), Klose, Christian (Dipl.-Ing.), Institut für Werkstoffkunde, Wienecke, Soenke (Dipl.-Ing.), Institut für Mehrphasenprozesse, Leibniz Universität Hannover, Groos, Stephanie (Dr. med.), Institut fur Zellbiologie im Zentrum fur Anatomie, MHH, Männer, Jörg (PD Dr. med.), Georg-August-Universität zu Göttingen, Anatomie/Embryologie; Förderung: DFG

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 (Dr. med., PhD); Kooperationspartner: Ortmaier, Tobias (Prof. Dr.-Ing.), Thommes, Jan (Dipl.-Ing.), Leibniz Universität Hannover, Institut fur Mechatronische Systeme, Männer, Jörg (PD Dr. med.), Georg-August-Universität Göttingen, Anatomie/Embryologie, (M.Sc., PhD, Scientist), Technical University of Denmark, DTU Fotonik, Department of Photonics Engineering; Förderung: DFG

Langzeitverlauf bei Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom (Klinische Studie)

■ Projektleitung: Wessel, Armin (Prof. Dr. med); Kooperationspartner: Pankau, Rainer (Prof. Dr. med.), Kinderklinik Walsrode; Schröder, Christoph (Dr. med.), Kinderkardiologie-Praxis Lüneburg

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 fur Kardiologie und Angiologie, MHH

Ergebnisse interventioneller angiologischer Kathetereingriffe nach Organtransplantation im Kindesalter

■ Projektleitung: Bertram, Harald (PD Dr. med.), Schoof, Stefan (Dr. med.), Happel, Christoph M (Dr. med., PhD)

Transhepatische und translienale diagnostische und therapeutische direkte Katheterisierungen des Pfortadersystems

■ Projektleitung: Bertram, Harald (PD Dr. med.), Schoof, Stefan (Dr. med.), Happel, Christoph M (Dr. med., PhD)

Etablierung innovativer interventioneller therapeutischer Konzepte zur palliativen Behandlung angeborener Herzfehler

■ Projektleitung: Bertram, Harald (PD Dr. med.), Schoof, Stefan (Dr. med.)

Originalpublikationen

Bax K, Norozi K, Sharma AP, Filler G. The Effect of Seniority and Education on Departmental Dictation Utilization. Health economics review 2011;1:8

Boethig D, Schreiber C, Hazekamp M, Blanz U, Pretre R, Asfour B, Greco R, Alexi-Meskishvili V, Goncalves A, Breymann T. Risk Factors for Distal Contegra Stenosis: Results of a Prospective European Multicentre Study. Thorac Cardiovasc Surg 2012;DOI: 10.1055/s-0031-1298062

Cebotari S, Tudorache I, Ciubotaru A, Boethig D, Sarikouch S, Goerler A, Lichtenberg A, Cheptanaru E, Barnaciuc S, Cazacu A, Maliga O, Repin O, Maniuc L, Breymann T, Haverich A. Use of fresh decellularized allografts for pulmonary valve replacement may reduce the reoperation rate in children and young adults: early report. Circulation 2011;124(11 Suppl):S115-S123

Dennhardt N, Schoof S, Osthaus WA, Witt L, Bertram H, Sümpelmann R. Alterations of acid-base balance, electrolyte concentrations, and osmolality caused by nonionic hyperosmolar contrast medium during pediatric cardiac catheterization. Paediatr Anaesth 2011;21(11):1119-1123

Ewert P, Bertram H, Breuer J, Dähnert I, Dittrich S, Eicken A, Emmel M, Fischer G, Gitter R, Gorenflo M, Haas N, Kitzmüller E, Koch A, Kretschmar O, Lindinger A, Michel-Behnke I, Nuernberg JH, Peuster M, Walter K, Zartner P, Uhlemann F. Balloon valvuloplasty in the treatment of congenital aortic valve stenosis - a retrospective multicenter survey of more than 1000 patients. Int J Cardiol 2011;149(2):182-185

Görler H, Ono M, Thies A, Lunkewitz E, Westhoff-Bleck M, Haverich A, Breymann T, Boethig D. Long-term morbidity and quality of life after surgical repair of transposition of the great arteries: atrial versus arterial switch operation. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2011;12(4):569-574

Grigull L, Sykora KW, Tenger A, Bertram H, Meyer-Marcotty M, Hartmann H, Bültmann E, Beilken A, Zivicnjak M, Mynarek M, Osthaus AW, Schilke R, Kollewe K, Lücke T. Variable disease progression after successful stem cell transplantation: Prospective follow-up investigations in eight patients with Hurler syndrome. Pediatr Transplant 2011;15(8):861-869

Happel CM, Thommes J, Thrane L, Männer J, Ortmaier T, Heimann B, Yelbuz TM. Rotationally acquired four-dimensional optical coherence tomography of embryonic chick hearts using retrospective gating on the common central A-scan. J Biomed Opt 2011;16(9):096007

Happel CM, Thrane L, Thommes J, Männer J, Yelbuz TM. Integration of an optical coherence tomography (OCT) system into an examination incubator to facilitate in vivo imaging of cardiovascular development in higher vertebrate embryos under stable physiological conditions. Ann Anat 2011;193(5):425-435

Hohmann D, Bertram H, Schieffer B, Wessel A. Acute myocardial infarction in a 16-year-old girl caused by infective endocarditis of a bicuspid aortic valve. Pediatr Cardiol 2011;32(4):534-535

Kukreti V, Norozi K, Tweedie E, Killorn E, Fraser D. Anomolous origin of left coronary artery from the right sinus of valsalva leading to sudden death. Journal of Pediatric Intensive Care 2011;1(1):

Löbel A, Geyer S, Grosser U, Wessel A. Knowledge of Congenital Heart Disease of Mothers: Presentation of a Standardized Questionnaire and First Results. Congenit Heart Dis 2011;6:DOI: 10.1111/j.1747-0803.2011.00591.x

Michel-Behnke I, Ewert P, Koch A, Bertram H, Emmel M, Fischer G, Gitter R, Kozlik-Feldman R, Motz R, Kitzmüller E, Kretschmar O, Investigators of the Working Group Interventional Cardiology of the German Association of Pediatric Cardiology. Device closure of ventricular septal defects by hybrid procedures: a multicenter retrospective study. Catheter Cardiovasc Interv 2011;77(2):242-251

Norozi K, Buchhorn R, Yasin A, Geyer S, Binder L, Seabrook JA, Wessel A. Growth differentiation factor 15: an additional diagnostic tool for the risk stratification of developing heart failure in patients with operated congenital heart defects? Am Heart J 2011;162(1):131-135

Ono M, Goerler H, Bertram H, Breymann T. Functional total anomalous pulmonary venous drainage by left atrium-to-superior vena cava shunt. Ann Thorac Surg 2011;91(3):903-904

Sarikouch S, Koerperich H, Boethig D, Peters B, Lotz J, Gutberlet M, Beerbaum P, Kuehne T. Reference values for atrial size and function in children and young adults by cardiac MR: a study of the German

competence network congenital heart defects. J Magn Reson Imaging 2011;33(5):1028-1039

Sarikouch S, Koerperich H, Dubowy KO, Boethig D, Boettler P, Mir TS, Peters B, Kuehne T, Beerbaum P, German Competence Network for Congenital Heart Defects Investigators. Impact of gender and age on cardiovascular function late after repair of tetralogy of Fallot: percentiles based on cardiac magnetic resonance. Circ Cardiovasc Imaging 2011;4(6):703-711

Schoof S, Bertram H, Thommes J, Breymann T, Grosser U, Yelbuz TM, Wessel A, Norozi K, Kukreti MV. Removal of the temporary pacemaker wires after cardiac surgery in children. A harmless procedure? Journal of Pediatric Intensive Care 2011;1(2):

Welisch E, Norozi K, Rauch R. N-terminal pro-brain natriuretic peptide level as a screening tool for cardiac involvement in paediatric diseases of extracardiac origin. Clin Res Cardiol 2011;100(9):723-730

Wetsch WA, Lahm T, Hinkelbein J, Happel CM, Padosch SA. Herzinsuffizienz - Das akute Rechtsherzversagen. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2011;46(11-12):718-725

Witt L, Osthaus WA, Schröder T, Teich N, Dingemann C, Kübler J, Böthig D, Sümpelmann R. Single-lung ventilation with carbon dioxide hemipneumothorax: hemodynamic and respiratory effects in piglets. Paediatr Anaesth 2011;DOI: 10.1111/j.1460-9592.2011.03766.x

Zoeller C, Lau E, Koeditz H, Ure B. Thoracoscopic lung biopsy during venovenous extracorporeal membrane oxygenation in childhood. Eur J Pediatr Surg 2011;21(4):274-275

Abstracts

2011 wurden 28 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Böthig, Dietmar (PD Dr. med. M.Sc.): Die Implantation klappentragender Conduits als Pulmonalarterienersatz.

Sarikouch, Samir (PD Dr. med.): Grundlagen zum Einsatz der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern.

Stipendien

Kaddour, Mohammed : DAAD Scholarship for specialized training in Pediatric Cardiology; Stipendium des Syrischen Hochschulministeriums zur Facharztausbildung an der MHH.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bertram, Harald (PD Dr. med.): Mitglied der Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft fur Pädiatrische Kardiologie e.V. (DGPK); Mitglied der Arbeitsgemeinschaft „Interventionelle Kinderkardiologie" der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V. (DGPK).

Böthig, Dietmar (PD Dr. med.): Mitglied der Arbeitgruppe fur die Chirurgie bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern innerhalb der DGTHG (Deutsche Gesellschaft für Herz-, Thorax- und Gefaßchirurgie) und der DGPK (Deutschen Gesellschaft fur Pädiatrische Kardiologie e.V.). Gutachter fur: 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 Padiatrie des GRC. Vorstandsmitglied Deutsche Interdisziplinäre Gesellschaft für Intensivmedizin DIVI. Mitglied Fortbildungskommission. Mitglied des wissenschaftlichen Komitees des DIVI Kongresses. Mitglied der Delphi-Kommission der GNPI. Mitglied der Leitlinienkommission Sepsis im Kindesalter der GNPI.

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 fur 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.

Wessel, Armin (Prof. Dr. med.): Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft fur Pädiatrische Kardiologie e.V. (DGPK). Mitglied der Programmkommission der Deutschen Gesellschaft fur Kardiologie (DGK). Gutachter der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie.

Yelbuz, Talat Mesud (Prof. Dr. med.): Gutachter der Deutschen Gesellschaft fur Kardiologie. Gutachter fur die Case Western Reserve University (Cleveland, OH, USA) und Oregon Health & Science University (Portland, OR, USA) bei Berufung/Promotion von Fakultätsmitgliedern.

Wermter, Burkhard (Dr. med.): Mitglied der Paediatric Working Group des ERC European Resuscitation Councils. Mitglied der SESAM (Society in Europe for Simulation Applied to Medicine). Mitglied der IPSS (International Pediatric Simulation Society). Mitglied der EXPRESS (Examining Pediatric Resuscitation Education using Simulation and Scripting) Pediatric Simulation Research Collaborative.

Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber und Stoffwechselerkrankungen

- **Direktor: Prof. Dr. Jochen H. Ehrich** (bis 31.05.2011)
- **Direktor: Prof. Dr. Dieter Haffner** (ab 01.06.2011)

Tel.: 0511/532-3213 • E-Mail: bainemslie.angela@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/kinderheilkunde2.html

Forschungsprofil

Schwerpunkte der wissenschaftlichen Arbeit der Klinik 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 (Herz-Kreislaufsystem, ZNS, Wachstum) besondere Bedeutung zu. Hierbei greifen grundlagenorientierte Untersuchungen zum Energiestoffwechsel sowie Untersuchungen zu Wirksamkeit und Verträglichkeit immunsuppressiver Behandlungsstrategien und Untersuchungen zu Wachstum, Herz-Kreislaufsystem, 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

Pathogenese und Therapie der autosomal-rezessiven polyzystischen Nierendegeneration

Die autosomal-rezessive polyzystischen Nierenerkrankung (ARPKD: OMIM 263200) gehört zur Gruppe der Hepatorenalen Fibrozystischen Syndrome mit einer Inzidenz von ca. 1:20.000. Ursache der ARPKD sind Mutationen des PKHD1-Gens (Fibrocystin). Die Erkrankung stellt eine häufige Ursache des terminalen Nieren-/Leberversagens im Kindesalter dar und ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität in der Perinatalzeit bzw. im frühen Kindesalter verbunden. Die Therapie der ARPKD ist bisher nur symptomatisch (Dialyse/ Leber-/Nierentransplantation) möglich. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine fusiforme Erweiterung der renalen Sammelrohre und einer Dysplasie der Anlage der Gallengangsplatte. Histologisch stellen sich renale Zysten als diffuse Aufweitung des distalen Tubulus mit Verbindung zu dem dazugehörigen Nephron dar. Zu den charakteristischen Eigenschaften des Zystenepithels gehören die ungeregelte Proliferation bei gleichzeitig erhöhter Apoptose des Parenchyms, die fehlende bzw. gestörte Polarisation und die eingeschränkte Fähigkeit, den Primärharn zu konzentrieren. Fibrozystin ist ein 450 kDa großes Membranprotein mit einem kurzen zytoplasmatischen Anteil. Ähnlich wie andere Proteine, die bei genetischen zystischen Nierenerkrankungen („Ziliopathien") betroffen sind, ist Fibrozystin am primären Zilium der Zelle lokalisiert. Die zelluläre Funktion von Fibrozystin ist bisher nur unzureichend verstanden. Unsere Arbeitsgruppe führte in den letzten Jahren präklinische Studien durch um neue Konzepte zur Behandlung der ARPKD zu untersuchen. Wir konnten zeigen, dass im orthologen Tiermodell der ARPKD (PCK-Ratte) als auch beim Menschen die mTOR („mammalian target of rapamycin") Signalkaskade stark aktiviert ist. Eine Inhibtion der mTOR-Signalkaskade durch Sirolimus konnte im Tiermodell der PCK-Ratte allerdings die Progression der Erkrankung (Leber/Niere) nicht aufhalten. Um die Pathogenese der Erkrankung besser zu verstehen und neue Therapieansätze zu gewinnen, setzen wir eine [canine] Tubulszelllinie ein, in welcher der extrazelluläre-/transmembranöse bzw. zytoplasmatische Anteil des Fibrozystins stabil exprimiert wird. Ziel ist es insbesondere, den Einfluss der Interaktion zwischen Mikrotubuli und dem Aktin-Zytoskelett auf die Epithelfunktion bei der ARPKD aufzuklären. Die biochemische Charakterisierung wichtiger Wechselwirkungspartner wird durch funktionelle Untersuchungen mittels 3D-Zellkultur und Impedanzmessung an Epithelien unter definierten

Flussbedingungen ergänzt. Änderungen der Epithelstruktur sowie an Transportvorgängen werden mittels hochauflösender Lebendzell-Fluoreszenzmikroskopie untersucht.

■ Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr. med.), Ziegler, Wolfgang (Dr. rer. nat.), Gutsch, Romina (Dipl. Biologe); Förderung: Else-Kröner-Fresenius Stiftung

Weitere Forschungsprojekte

Endothelfunktion bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz

■ Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr.med.), Kreuzer, Martin (Dr. med.); Förderung: MHH-LOM

Einfluss einer Wachstumshormontherapie auf das Längenwachstum und Körperproportionen bei Kindern mit hereditärer hypophosphatämischer Rachitis (XLHR), (www.ClinicalTrials.gov; Identifier: NCT00473187)

■ Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr.med.); Zivicnjak, Miroslav (PhD); Förderung: Pfizer

Kardiovaskuläre Komorbidität und Störungen im Mineralstoffwechsel - zwei Seiten einer Medaille: eine prospektive Studie bei Kindern und Jugendlichen mit progredienter chronischer Niereninsuffizienz; Verbundprojekt im Rahmen der multizentrischen europäischen Studie 4C-Study

■ Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr.med.), Maren (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Fischer, Dagmar-Christiane (Dr. rer. nat.), Universität Rostock; Förderung: Pfizer

The Hyp mouse as an animal model of post transplantation hypophosphatemia: effects of cinacalcet on the FGF-23 vitamin D - PTH axis

■ Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr.med.), Leifheit-Nestler, Maren (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Fischer, Dagmar-Christiane (Dr. rer. nat.), Universität Rostock; Förderung: Amgen

Proliferation und Apoptose bei der autosomal rezessiven polyzystischen Nierenerkrankung (PCK-Ratte als Tiermodell

■ Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr. med.), Ziegler, Wolfgang (Dr. rer. nat.), Gutsch, Romina (Dipl. Biologe); Kooperationspartner: Fischer, Dagmar-Christiane (Dr. rer. nat.), Universität Rostock; Förderung: Else-Kröner-Fresenius Stiftung

Untersuchung der funktionellen Bedeutung von neu identifizierten Aberrationen in vier Kandidatengenen für kongenitale Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege (CAKUT)

■ Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr. med.), Ziegler, Wolfgang (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Weber, Ruthild (Prof. Dr. med.), Institut für Humangenetik MHH; Förderung: Else-Kröner-Fresenius Stiftung

Lupus-Nephritis: Online registry der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN)

■ Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr. med.), Kooperationspartner: Staude, Hagen (Dr. med.), Uni Rostock; Förderung: Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie

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 (PD 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.); Kooperationspartner: Von Versen-Höynck, F. (Gynäkologie, MHH); Förderung: MetaX-Institut für Ernährung

Diagnostik von Fettsäureoxidationsdefekten aus Blutzellen und Fibroblasten mittels Tamdem-MS

■ Projektleitung: Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Illsinger, Sabine (PD Dr. med.), Janzen, N., Sander, J (Screeninglabor Hannover); Förderung: Screeninglabor Hannover

MODUS: Modulares Schulungsprogramm bei Kindern mit chronischen Erkrankungen - Teilprojekt angeborene Stoffwechselerkrankungen

■ Projektleitung: Das, Anibh M. (Prof. Dr. med); Kooperationspartner: Meyer, Uta 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.), Neiße, T. (Doktorand); Förderung: Strucmed-Programm

Neurologische Komplikationen bei Kindern unter Calcineurininhibitor basierter Immunsuppression nach Nieren- und Lebertransplantation

■ Projektleitung: Illsinger Sabine (PD 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), Shire

Interference with senescence-dependent mechanisms to improve renal transplant outcome

■ Projektleitung: Anette (Prof. Dr. med. Ph.D.), Schmitt R. (Dr. med.) Nephrologie, MHH; Kooperationspartner: Jacobs R. (Immunologie, MHH), Jäckel E. (Gastroenterologie, MHH), Einecke G. (Nephrologie, MHH), Falk C. (Transplantations-Immunologie, MHH); Förderung: SFB 738 (DFG)

Kardiovaskuläre Komorbidität bei Kindern und jungen Erwachsenen nach Nierentransplantation

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med. Ph.D.), Kracht, Daniela (Dr. med.); Kooperationspartner: Schmidt BMW (Nephrologie, MHH), Europäische 4C-Studiengruppe (Leitung: Schaefer F, Universität Heidelberg); Förderung: IFB-Transplantation (BMBF), KfH-Stiftung Präventivmedizin

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), Becker J. (Pathologie, MHH); Förderung: IFB-Transplantation (BMBF), Forschungsförderungsstipendium der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie

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 L.M. (University of Glasgow), Rong S., Güler F. (Nephrologie, MHH), Bröcker V., Becker J. (Pathologie, MHH); Förderung: Dr. Werner-Jäckstädt-Stiftung

Effect of aldosterone on the development of somatic cell senescence in endothelial cells

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med. Ph.D.), Hömme, Meike (Dr. sc. hum, Dipl. Biol.); Förderung: European Section of the Aldosterone Council

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 Adenovirusspezifischer T-Zellen nach pädiatrischer Nierentransplantation

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.), Ahlenstiel, Thurid (Dr. med.); Förderung: Roche/Novartis

An open-label, multi-center trial of Eculizumab in patients with shiga-toxin producing escherischia coli HUS.

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.), Ahlenstiel, Thurid (Dr. med.); Kooperationspartner: Schwarz, Anke (Nephrologie MHH); Förderung: Peter-Stiftung

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.), Zellularpathologie, MHH; 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.), Hepato-Gastroenterologie MHH; Förderung: Ernst-Wilhelm-Sachs-Stiftung

Evaluation of the resequencing microarray technology as a rapid diagnostic tool in clinical management of patients with infantile cholestatic diseases and specifi cally Niemann Pick type C disease

■ Projektleitung: Gissen, Paul (PhD) (Imperial College London),Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.), Bockisch, Sonja (Dr. med.), Pfister, Eva (Dr. med.); Förderung: Actelion

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

Bestimmung polyomavirusspezifischer 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

Neurologische und psychometrische Folgen bei Kindern mit hämolytisch-urämischem Syndrom

■ Projektleitung: Hartmann, Hans (Dr. med.), Haffner, Dieter (Prof. Dr. med.)

Entwicklungsneurologische Untersuchungen bei Kindern mit angeborenen lysosomalen Speichererkrankungen nach Stammzelltransplantation

■ Projektleitung: Hartmann, Hans (Dr. med.), Illsinger, Sabine (PD Dr. med), Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.)

Störungen des Energiestoffwechsels sowie der Fettsäureoxidation einschließlich ATPsynthase Regulation bei Organdysfunktion

■ Projektleitung: Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.), Illsinger, Sabine (PD 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 (PD 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 (PD Dr. med.), Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Bohnhorst, B., (Neonatologie, MHH), Sander, J., Janzen, N. (Screeninglabor Hannover)

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 transplantion 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

Originalpublikationen

Bergmann C, von Bothmer J, Ortiz Brüchle N, Venghaus A, Frank V, Fehrenbach H, Hampel T, Pape L, Buske A, Jonsson J, Sarioglu N, Santos A, Ferreira JC, Becker JU, Cremer R, Hoefele J, Benz MR, Weber LT, Buettner R, Zerres K. Mutations in Multiple PKD Genes May Explain Early and Severe Polycystic Kidney Disease. J Am Soc Nephrol 2011;22(11):2047-2056

Bode-Jänisch S, Bültmann E, Hartmann H, Schroeder G, Zajaczek JE, Debertin AS. Serious head injury in young children: Birth trauma versus non-accidental head injury. Forensic Sci Int 2012;214(1-3):e34-e38

Brockschmidt A, Chung B, Weber S, Fischer DC, Kolatsi-Joannou M, Christ L, Heimbach A, Shtiza D, Klaus G, Simonetti GD, Konrad M, Winyard P, Haffner D, Schaefer F, Weber RG. CHD1L: a new candidate gene for congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT). Nephrol Dial Transplant 2011;DOI: 10.1093/ndt/gfr649

Chobanyan-Jürgens K, Fuchs AJ, Tsikas D, Kanzelmeyer N, Das AM, Illsinger S, Vaske B, Jordan J, Lücke T. Increased asymmetric dimethylarginine (ADMA) dimethylaminohydrolase (DDAH) activity in childhood hypercholesterolemia type II. Amino Acids 2011;DOI: 10.1007/s00726-011-1136-3

de Ru MH, Boelens JJ, Das AM, Jones SA, van der Lee JH, Mahlaoui N, Mengel E, Offringa M, O'Meara A, Parini R, Rovelli A, Sykora KW, Valayannopoulos V, Vellodi A, Wynn RF, Wijburg FA. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. Orphanet J Rare Dis 2011;6:55

Donnerstag F, Ding X, Pape L, Bültmann E, Lücke T, Zajaczek J, Hoy L, Das AM, Lanfermann H, Ehrich J, Hartmann H. Patterns in early diffusion-weighted MRI in children with haemolytic uraemic syndrome and CNS involvement. Eur Radiol 2012;22(3):506-513

Edelbauer M, Kshirsagar S, Riedl M, Billing H, Tönshoff B, Haffner D, Dötsch J, Wechselberger G, Weber LT, Steichen-Gersdorf E. Soluble VEGF receptor 1 promotes endothelial injury in children and adolescents with lupus nephritis. Pediatr Nephrol 2011;DOI: 10.1007/s00467-011-2062-z

Ehrich JH, Schiffer E, Drube J. Urinproteomanalytik: Der Diagnoseschlüssel bei Harntransportstörungen und Nierenerkrankungen im Kindesalter? Urologe A 2011;50(2):170-179

Filler G, Gharib M, Casier S, Lödige P, Ehrich JH, Dave S. Prevention of chronic kidney disease in spina bifida. Int Urol Nephrol 2011;DOI:10.1007/s11255-010-9894-5;

Fischer DC, Haffner D. Wachstum nach Transplantation solider Organe. Transplantationsmedizin 2011;23(1):76-82

Fischer DC, Jensen C, Rahn A, Salewski B, Kundt G, D'Haese PC, Haffner D, Behets GJ. Moderate strontium loading induces rickets in rats with mild chronic renal failure. Kidney Blood Press Res 2011;34(6):375-381

Fischer DC, Schaible J, Wigger M, Staude H, Drueckler E, Kundt G, Haffner D. Reduced serum fetuin-A in nephrotic children: a consequence of proteinuria? Am J Nephrol 2011;34(4):373-380

Gellermann J, Ehrich JH, Querfeld U. Sequential maintenance therapy with cyclosporin A and mycophenolate mofetil for sustained remission of childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant 2011;DOI: 10.1093/ndt/gfr572

Grigull L, Sykora KW, Tenger A, Bertram H, Meyer-Marcotty M, Hartmann H, Bültmann E, Beilken A, Zivicnjak M, Mynarek M, Osthaus AW, Schilke R, Kollewe K, Lücke T. Variable disease progression after successful stem cell transplantation: Prospective follow-up investigations in eight patients with Hurler syndrome. Pediatr Transplant 2011;15(8):861-869

Gross O, Licht C, Anders HJ, Hoppe B, Beck B, Tönshoff B, Höcker B, Wygoda S, Ehrich JH, Pape L, Konrad M, Rascher W, Dotsch J, Müller-Wiefel DE, Hoyer P, and Study Group Members of the Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN), Knebelmann B, Pirson Y, Grunfeld JP, Niaudet P, Cochat P, Heidet L, Lebbah S, Torra R, Friede T, Lange K, Muller GA, Weber M. Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy. Kidney Int 2012;81(5):494-501

Haffner D. Strategien zur Verbesserung der Endgröße bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2011;40(7):306-312

Hartmann H, Fingerhut M, Jakobs C, Plecko B. Status epilepticus in a neonate treated with pyridoxine because of a familial recurrence risk for antiquitin deficiency: pyridoxine toxicity? Dev Med Child Neurol 2011;53(12):1150-1153

Hartmann H, Lücke T. Recurrent upper motor neuron facial weakness of possible epileptic etiology: a case report. Neuropediatrics 2010;41(6):261-263

Heidotting NA, Ahlenstiel T, Kreuzer M, Franke D, Pape L. The influence of low donor age, living related donation and pre-emptive transplantation on end-organ damage based on arterial hypertension after paediatric kidney transplantation. Nephrol Dial Transplant 2011;DOI: 10.1093/ndt/gfr549

Illsinger S, Goken C, Brockmann M, Thiemann I, Bednarczyk J, Schmidt KH, Lücke T, Hoy L, Janzen N, Das AM. Effect of tacrolimus on energy metabolism in human umbilical endothelial cells. Ann Transplant 2011;16(2):68-75

Illsinger S, Janzen N, Sander S, Bode J, Mallunat L, Thomasmeyer R, Hagebölling F, Schmidt KH, Bednarczyk J, Vaske B, Lücke T, Das AM. Energy metabolism in umbilical endothelial cells from preterm and term neonates. J Perinat Med 2011;39(5):587-593

Janzen N, Illsinger S, Meyer U, Shin YS, Sander J, Lücke T, Das AM. Early Cataract Formation Due to Galactokinase Deficiency: Impact of Newborn Screening. Arch Med Res 2011;42(7):608-612

Janzen N, Sander S, Terhardt M, Steuerwald U, Peter M, Das AM, Sander J. Rapid steroid hormone quantification for congenital adrenal hyperplasia (CAH) in dried blood spots using UPLC liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Steroids 2011;76(13):1437-1442

Kanzelmeyer N, Tsikas D, Chobanyan-Jurgens K, Beckmann B, Vaske B, Illsinger S, Das AM, Lucke T. Asymmetric dimethylarginine in children with homocystinuria or phenylketonuria. Amino Acids 2011;DOI: 10.1007/s00726-011-0892-4

Kemper MJ, Gellermann J, Habbig S, Krmar R, Dittrich K, Jungraithmayr T, Pape L, Patzer L, Billing H, Weber L, Pohl M, Rosenthal K, Rosahl A, Mueller-Wiefel DE, Dötsch J. Long-term follow-up after rituximab for steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant 2011;DOI: 10.1093/ndt/gfr548

Klare B, Montoya CR, Fischer DC, Stangl MJ, Haffner D. Normal adult height after steroid-withdrawal within 6 months of pediatric kidney transplantation: a 20 years single center experience. Transpl Int 2012;25(3):276-282

Kracht D, Shroff R, Baig S, Doyon A, Jacobi C, Zeller R, Querfeld U, Schaefer F, Wuhl E, Schmidt BM, Melk A. Validating a New Oscillometric Device for Aortic Pulse Wave Velocity Measurements in Children and Adolescents. Am J Hypertens 2011;24(12):1294-1299

Mynarek M, Tolar J, Albert MH, Escolar ML, Boelens JJ, Cowan MJ, Finnegan N, Glomstein A, Jacobsohn DA, Kühl JS, Yabe H, Kurtzberg J, Malm D, Orchard PJ, Klein C, Lücke T, Sykora KW. Allogeneic hematopoietic SCT for alpha-mannosidosis: an analysis of 17 patients. Bone Marrow Transplant 2012;47(3):352-359

Pape L, Heidotting N, Ahlenstiel T. Once-daily tacrolimus extended-release formulation: 1 year after conversion in stable pediatric kidney transplant recipients. Int J Nephrol 2011;2011:126251

Pape L, Lehner F, Blume C, Ahlenstiel T. Pediatric kidney transplantation followed by de novo therapy with everolimus, low-dose cyclosporine a, and steroid elimination: 3-year data. Transplantation 2011;92(6):658-662

Schaible J, Wigger M, Staude H, Drueckler E, Kundt G, Haffner D, Fischer DC. Serum fetuin-A and vitamin D in children with mild-to-severe chronic kidney disease: a cross-sectional study. Nephrol Dial Transplant 2012;27(3):1107-1113

Slort PR, Ozden N, Pape L, Offner G, Tromp WF, Wilhelm AJ, Bokenkamp A. Comparing cystatin C and creatinine in the diagnosis of pediatric acute renal allograft dysfunction. Pediatr Nephrol 2011;DOI: 10.1007/s00467-011-2073-9

Sörensen I, Rong S, Susnik N, Gueler F, Shushakova N, Albrecht M, Dittrich AM, von Vietinghoff S, Becker JU, Melk A, Bohlmann A, Reingruber S, Petzelbauer P, Haller H, Schmitt R. B{beta}15-42 Attenuates the Effect of Ischemia-Reperfusion Injury in Renal Transplantation. J Am Soc Nephrol 2011;22(10):1887-1896

Sörensen I, Susnik N, Inhester T, Degen JL, Melk A, Haller H, Schmitt R. Fibrinogen, acting as a mitogen for tubulointerstitial fibroblasts, promotes renal fibrosis. Kidney Int 2011;80(10):1035-1044

Wedekin M, Ehrich JH, Pape L. Effective treatment of anemia in pediatric kidney transplant recipients with methoxy polyethylene glycol-epoetin beta. Pediatr Transplant 2011;15(3):329-333

Zivicnjak M, Schnabel D, Staude H, Even G, Marx M, Beetz R, Holder M, Billing H, Fischer DC, Rabl W, Schumacher M, Hiort O, Haffner D, on behalf of the Hypophosphatemic Rickets Study Group of the Arbeitsgemeinschaft fur Pädiatrische Endokrinologie and Gesellschaft fur Pädiatrische Nephrologie. Three-Year Growth Hormone Treatment in Short Children with X-Linked Hypophosphatemic Rickets: Effects on Linear Growth and Body Disproportion. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(12):E2097-E2105

Übersichtsarbeiten

Jacobi C, Hömme M, Melk A. Is cellular senescence important in pediatric kidney disease? Pediatr Nephrol 2011;26(12):2121-2131

Stockler S, Plecko B, Gospe SM Jr, Coulter-Mackie M, Connolly M, van Karnebeek C, Mercimek-Mahmutoglu S, Hartmann H, Scharer G, Struijs E, Tein I, Jakobs C, Clayton P, Van Hove JL. Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency Clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Mol Genet Metab 2011;104(1-2):48-60

Buchbeiträge, Monografien

Haffner D. Systemischer Lupus erythematodes bei Kindern und Jugendlichen. In: Aringer M[Hrsg.]: Aktuelle Therapieoptionen beim systematischen Lupus erythematodes. 2. Aufl.Bremen: Unimed, 2011. S. 84-88

Abstracts
2011 wurden 53 Abstracts publiziert.

Habilitationen
Illsinger, Sabine (PD Dr. med.): Fetale Reifungsprozesse des Intermediär- und Energiestoffwechsels: Untersuchungen in vivo als auch in vitro.

Promotionen
Bode, Julia (Dr. med.): Atmungskettenenzyme und Citratsynthase in humanen umbilikalen Endothelzellen bei Präeklampsie und HELLP-Syndrom.

Bogena, Bianca, Droste, Sandra (Dr. med.): Aktivität der Atmungskettenenzyme und aktive Regulation der mitochondrialen ATP-Synthase am Nervus-phrenicus-Zwerchfellmodell der Maus unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen.

Hawellek, Nicola Janine (Dr. med.): Entwicklungsneurologische Nachuntersuchung von Schulkindern mit chronischer Niereninsuffizienz nach konnataler Nierenerkrankung.

Mallunat, Lisa Helga Edith Elke (Dr. med.): Energiereiche Phosphate und glykolytische Enzyme in humanen umbilikalen Endothelzellen aus Schwangerschaften kompliziert durch Präeklampsie und HELLP-Syndrom.

Rauschenfels, Stefan (Dr. med.): Reversible Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate durch Einführung von Mycophenolatmofetil nach Lebertransplantation im Kindesalter.

Wissenschaftspreise
Janzen, Nils, (Dr. med.): Beste Präsentation auf XIIth International Congress of Pediatric Laboratory Medicine: "Trockenbluttests für das Therapie bei der seltenen angeborenen Stoffwechselstörung Tyrosinämie Typ I".

Hartmann, Hans, (Dr. med.): Dr. Maximilian-May-Preis an Dr. Hans Hartmann zur Förderung seiner Arbeiten: "Neurologischen Komplikationen von Organversagen im Kindesalter".

Meyer, Uta, Diätassistentin, Das, Anibh M., (Prof. Dr. med.): "Teilprojekt: Phenylketonurie im Modularen Schulungsprogramm MODUS": 1. Niedersächsicher Gesundheitspreis.

Franke, Doris (Dr. med.), Haase S. (Doktorandin), Zivicnjak, Miroslav (PhD): Posterpreis "3D Ultraschall-Volumetrie von Transplantatnieren im Vergleich zur konventionellen Volumenbestimmung" der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN) und der Süddeutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Bamberg im April.

Ahlenstiel, Thurid, (Dr. med.): Young Investigator Award of the International Pediatric Transplant association. "Level of virus-specific T cells as an indicator of overimmunosuppression after pediatric kidney transplantation." 6th congress of the International Pediatric Transplant Association (IPTA), Montreal; Young Investigator Award of the International Pediatric Transplant association. Abstract: "Polyoma BK-virus-specific T cells as a surrogate marker for polyomavirus-associated nephropathy after pediatric kidney transplantation." 6th congress of the International Pediatric Transplant Association (IPTA), Montreal.

Ahlenstiel, Thurid, (Dr. med.): Posterpreis "Virus-spezifische CD4+ T-Zellen als Maß für die Intensität der Immunsuppression nach pädiatrischer Nierentransplantation", Novartis Research Day Pädiatrie, Nürnberg.

Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.): Bester Vortrag Jahrestreffen der deutschen Transplantationschirurgen 2011 "Lebertransplantation bei Kinder und Jugendlichen mit malignen Lebererkrankungen".

Goldschmitdt, Imeke (Dr. med.), Baumann, Ulrich, (Prof. Dr. med.): Alex Mowat Preis der European Society für Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition "Non invasive markers of hepatic fibrosis in children".

Junge, Norman, Pfister, Eva-Doreen (Dr. med.), Baumann, Ulrich, (Prof. Dr. med.): Poster of Distinction beim Jahrestreffen der European Society für Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition "Initiating a transition programme for adolescents post liver transplantation".

Schildhorn, Carolin (Dr. med.): Poster of distiction "Senescence-related polymorphisms are associated with cardiovascular mortality": American Transplant Congress; Posterpräsentationspreis "Seneszenz-assoziierte Polymorphismen gehen bei transplantierten Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Mortalitätsrisiko einher": Deutsche Transplantationsgesellschaft.

Becker, Malte (Bachelor Student), Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.), Bott, O. (Prof. Dr. ing.),FH Hannover: Bester Posterbeitrag beim Jahrestreffen der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, 2011 "Entwicklung einer SQL Server vernetzten pädiatrischen Lebertransplantationsdatenbank".

Pfister, Eva-Doreen (Dr. med.), von Neuhoff, Nils (PD Dr. rer nat.): Bester Posterbeitrag bei der Jahrestreffen der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung "Messung des Genprodukts bei Morbs Wilson als neue diagnostische Methode".

Weitere Tätigkeiten in der Forschung
Das, Anibh Martin (Prof. Dr. med): Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke.

Hartmann, Hans (Dr. med.): Technical Consultant für die World Health Organisation.

Pape, Lars (Prof. Dr. med.): Stv. Sprecher des Arbeitskreises Nierentransplantationsforschung der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie; Chair des scientific education committee der International Pediatric Transplant association.

Melk, Anette (Prof. Dr. med. Ph.D.): Vorsitzender des Scientific Advisory Boards des Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrums (IFB) Transplantation; Leiter des Teilbereichs C des Sonderforschungsbereichs 738 „Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate"; Sprecher des Arbeitskreises Experimentelle Nephrologie der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie

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 perinatologischen 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 Forschungsverbünden (teilweise federführend) beteiligt sind. Die Forschergruppen der Klinik sind an verschiedenen genomweiten Assoziationsstudienzur Identifikation von neuen Genen und Genregionen teilweise leitend 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. 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. Die Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie ist mit den Themen Asthma und Mukoviszidose bei dem BMBF-geförderten Deutschen Zentrum für Lungenerkrankungen vertreten. Verschiedene Forscher beschäftigen sich sowohl im Grundlagenforschungsbereich als auch im klinischen Bereich in BMBF Verbünden mit der Phänotypisierung von seltenen Immundefekten sowie der Grundlagenimmunologie u.a. auch bei Früh- und Neugeborenen. 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

Kartierung von Genvarianten in modifizierenden Genen der Mukoviszidose

Bei der Mukoviszidose handelt es sich um eine monogene Erkrankung, die autosomal-rezessiv vererbt wird. Mutationen im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) - Gen lösen die Erkrankung aus, wenn auf beiden elterlichen Chromosomen krankheitsauslösende Varianten vererbt werden. Betrachtet man Individuen mit gleichem homozygotem CFTR-Mutationsgenotyp wie zum Beispiel Patienten, die F508del-CFTR auf beiden Chromosomen tragen, so lässt sich der Verlauf der Erkrankung im Einzelfall schwer voraussagen, da der Schweregrad der Mukoviszidose auch in dieser aus genetischer Sicht homogenen Patientengruppe sehr variabel ist. Als Ursache für diese Variabilität werden neben Umgebungsfaktoren auch sogenannte krankheitsmodifizierende Gene (modifizierende Gene, engl. „Modifier-Genes") verantwortlich gemacht und weltweit durch zahlreiche Arbeitsgruppen untersucht. Ein Verfahren zur Untersuchung solcher modifizierenden Gene ist eine Kandidatengenanalyse.

Die gebräuchlichste Strategie bei der Analyse von Kandidatengenen besteht in der Genotypisierung einer Mutation, deren Auswirkung auf das ausgewählte Genprodukt durch funktionelle Analysen bereits bekannt ist. Durch Vergleich

der Häufigkeiten solcher Mutationen bei Fällen und Kontrollen in einer Assoziationsstudie kann auf die Bedeutung des Genproduktes für den untersuchten Phänotyp direkt geschlossen werden, da die Genotyp-Phänotyp-Beziehung für das ausgewählte Kandidatengen bereits bekannt ist. Dieses Verfahren beschränkt den Forscher bei der Auswahl des Kandidatengens auf solche Gene, von denen gut charakterisierte Mutationen bekannt sind und ist darüber hinaus auf solche Genvarianten beschränkt, die in der Vergangenheit bereits als funktionell beschrieben wurden. Für die überwältigende Mehrzahl der Gene, deren Varianten in diesem Sinne nicht bekannt sind, bleiben damit nur die zwei im folgenden beschriebene Verfahren, um sie als Kandidatengen zu untersuchen: Zum einen können Fälle und Kontrollen am Kandidatengenort vergleichend sequenziert werden. Projekte, die solche Resequenzierungen vornehmen,

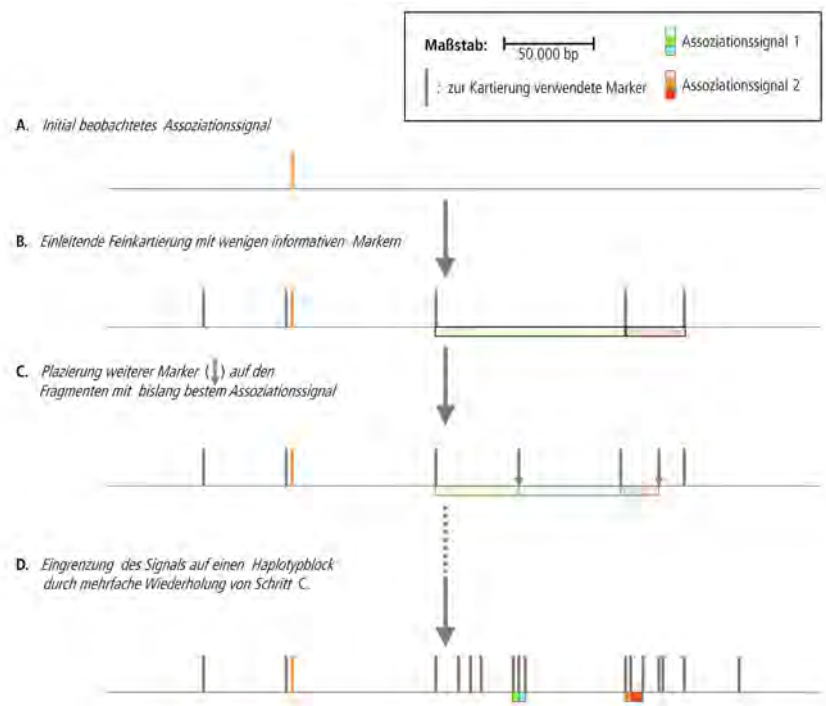


Abb. 1: Markerauswahl und Strategie bei der Haplotyp-geführten iterativen Feinkartierung. Die hier skizzierte Markerkonstellation wurde zur Kartierung zweier modifizierender Gene bei Mukoviszidose auf 19q13 realisiert. Ausgehend von einem Assoziationssignal eines Mikrosatelliten (A.) wurden zunächst fünf informative SNPs genotypisiert und die Fall- und Referenzpopulationen in ihrer Haplotypverteilung verglichen (B.). Die Informationen von jeweils zwei benachbarten Markern wurden dabei als zwei-Marker-Haplotyp erfasst, so dass bei einer signifikant unterschiedlichen Haplotypverteilung darauf geschlossen werden kann, dass das dazwischenliegende Fragment die kausale Variante(n) trägt [2]. Zur weiteren Eingrenzung werden danach Marker auf dem jeweils als unterschiedlich detektierten Fragment gezielt plaziert (C., farbig markiert). Nach mehreren Wiederholungen dieses Verfahrens ist das Assoziationssignal auf einen Haplotypblock begrenzt (D., farbig markiert). Wir konnten zeigen, dass die Reihenfolge der Genotypisierung der informativen SNPs keine Auswirkung auf den Ausgang der Kartierung haben [2]. Von dem identifizierten Haplotyp wurden durch vergleichende Sequenzierung bei Patienten mit kontrastierendem Phänotyp und homozygotem kontrastierendem Haplotyp alle putativen kausalen Varianten ermittelt. Die mit diesem Verfahren für die Mukoviszidose beschriebenen divergenten Haplotypblöcke waren 2.000 bp – 8.000 bp groß (vergl. Tabelle 1), so dass zur Sequenzierung eine Amplifikation der jeweiligen genomischen Sequenz mithilfe von LongRange-PCR durchführbar war. Es wurden die kausalen Varianten auf zwei diskreten Genomfragmenten für zwei Assoziationssignale innerhalb der Europäischen Mukoviszidose Zwillings- und Geschwisterstudie kartiert. Abbildung 2 beschreibt die zugehörigen Verteilungen der zwei-Marker-Haplotypen der Assoziationsstudie für das Beispiel der Feinkartierung zweier modifizierender Gene der Mukoviszidose auf 19q13 [2].

beschränken sich derzeit noch aus Kostengründen auf die Untersuchung der kodierenden Sequenz, so dass die Rolle regulatorischer Varianten in den nichtkodierenden intragenischen oder extragenischen Bereichen des Genoms nicht erfasst werden. Alternativ dazu können geeignete genetische Marker bei Fällen und Kontrollen in einer Assoziationsstudie genotypisiert werden, um über eine beobachtete Genotyp-Phänotyp-Assoziation einen brauchbaren Hinweis zu erhalten, dass für das untersuchte Kandidatengen Varianten existieren, die den untersuchten Phänotyp entscheidend prägen und im Kopplungsungleichgewicht mit dem Marker stehen. Die Leistungsfähigkeit solcher genetischen Markers hängt von vielen Unbekannten wie dem phylogenetischen Alter der zu kartierenden Variante, dem Einfluss der Variante auf den Phänotyp und der Häufigkeit der Variante in der Bevölkerung ab.

Für die Untersuchung von krankheitsmodifizierenden Genen bei Mukoviszidose wurde in unserer Arbeitsgruppe in den vergangenen Jahren ein mehrstufiges Verfahren zur einleitenden Analyse, Verifikation und Feinkartierung von klinisch bedeutsamen Genvarianten etabliert. Unsere Arbeiten zeigen, dass aus der Genomsequenz de novo entwickelte Mikrosatelliten [1] hervorragend geeignet sind, um zunächst zu erfragen, ob die untersuchte Genregion ein modifizierendes Gen der Mukoviszidose enthält, bevor weitere Schritte zur Feinkartierung der zugrundeliegenden Genvarianten unternommen werden. Die Unterschiede zwischen den Allelverteilungen beim Vergleich von Fall- und Referenzpopulationen wurden dabei auch durch Marker erfasst, die mehr als 100.000 bp vom später kartierten Kandidatengen entfernt liegen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Divergente Haplotypblöcke und deren Varianten in modifizierenden Genen bei Mukoviszidose

modifizierendes Gen [A]	kausaler Haplotypblock [B]	kausale Variante(n) [C]	Abstand zum initial typisierten Marker	Relative Lage von initial typisiertem Marker und kausaler Variante	Ref.
TNFR1	rs4149576–rs4149581 2.124bp	rs4149576–D12S889–rs4149577–rs4149580–rs4149581	—	initial typisierter Marker und kausale Variante liegen auf dem gleichen Haplotypblock	Hum Genet. 2006;119:331-343
IFNGR1	rs9376269–rs9376268 6.754bp	SNP-P [F]–rs9376268	9.751 bp	initial typisierter Marker und kausale Variante liegen auf benachbarten Haplotypblöcken	[3]
CD95	rs2296603–rs7901656 3.068bp	rs7901656	11.611 bp	initial typisierter Marker und kausale Variante liegen auf unmittelbar benachbarten Haplotypblöcken	Genes Immun. 2008;9:689-696.
CEACAM6	rs1549960–rs11548735 3.289bp	rs1549960–rs3795020–rs12459454–rs4803507–rs4803508–rs28547939–rs11548735	130.102 bp	mehrere Haplotypblöcke zwischen initial typisiertem Marker und kausaler Variante	[2]
Intergenische Region auf 19q13 nahe *CEACAM3*	rs6508999–rs10414823 2.052bp	rs6508999–rs6509000–rs28824227–rs8106505–rs10414823	190.026 bp	mehrere Haplotypblöcke zwischen initial typisiertem Marker und kausaler Variante	[2]
KRT8 [D]	rs1907671–rs2035875 >12.704bp	unbekannt	unbekannt	initial typisierter Marker und kausale Variante liegen auf benachbarten Haplotypblöcken	BMC Medical Genetics 2011;6:12:62.
ENaC [E]	rs152730–rs152740 8.068bp	rs152730–rs152731–rs152745–rs52744–rs152741–rs152740	—	initial typisierter Marker und kausale Variante liegen auf dem gleichen Haplotypblock	pers. Mitt. [E]

[A] *CD95* – Apoptose-vermittelndes Oberflächenantigen FAS, *CEACAM* – carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule, ENaC – Amilorid-sensitiver epithelialer Natriumkanal, *IFNGR1* – Interferon γ Rezeptor 1, *KRT8* – Zytokeratin 8, *TNFR1* – Tumornekrosefaktor α – Rezeptor 1, 55 kDa

[B] Nach Haplotyp-geführter iterativer Feinkartierung mit informativen Einzelnukleotidpolymorphismen wurde dieser Haplotypblock identifiziert, für den sich Fälle und Kontrollen unterscheiden.

[C] Nach Resequenzierung wurden diese SNPs auf dem Haplotypblock beschrieben, für die Fälle und Kontrollen unterschiedliche Allele tragen, die aufgrund des Kopplungsungleichgewichtes gleichwertig als Ursache für die in der Assoziationsstudie beobachtete Genotyp-Phänotyp-Beziehung in Betracht gezogen werden müssen.

[D] Grenzen des Haplotypblocks, der rs1907671 und rs2035875 umfasst, sind bei dem derzeitigen Stand der Kartierung nicht bekannt. Der sehr große Haplotypblock umfasst demnach bereits mehr als 12.000 bp aufgrund des ausgeprägten Kopplungsungleichgewichtes in der genomischen Region.

[E] unveröffentlichte Arbeiten im Rahmen des durch die Fritz-Thyssen-Stiftung geförderten Projektes „Beschreibung und funktionelle Analyse der β-Untereinheit des epithelialen Natriumkanals *SCNN1B* als krankheitsmodifizierendes Gen bei Patienten mit Mukoviszidose"

[F] SNP-P wurde durch vergleichende Sequenzierung von Fällen und Kontrollen mit kontrastierendem rs9376269 – rs9376268 – Haplotyp erstbeschrieben und trägt daher keine rs-Nummer.

Tab. 1: Divergente Haplotypblöcke und deren Varianten in modifizierenden Genen bei Mukoviszidose

In einem nächsten Schritt muss nun, ausgehend von dem Marker, der das initiale Signal erkannt hat, auf die Lokalisation des (oder der) kausalen variablen Positionen im Genom geschlossen werden, die den untersuchten Phänotyp entscheidend prägen. Das in unserer Arbeitsgruppe methodisch validierte Verfahren der Haplotyp-geführten iterativen Feinkartierung [2] ist zur Beschreibung von Haplotypblöcken, mehrfach erfolgreich eingesetzt worden (Tabelle 1). Wie in Abbildung 1 dargestellt wird zunächst mit einer niedrigauflösenden Karte erfragt, welche Region die deutlichste Evidenz für eine Assoziation zeigt. Daraufhin werden gezielt auf diesem Genomfragment weitere Marker plaziert, um so den Bereich, der die kausale Variante trägt, zu isolieren. Eine mehrfache Wiederholung dieses Ansatzes erlaubt es so, den Haplotypblock zu identifizieren, der die kausale Variante(n) trägt. Die Methode eignet sich auch, um bei nebeneinanderliegenden Genen mit gleich plausibler Eignung zum Kandidatengen innerhalb eines Genclusters das eigentliche modifizierende Gen sicher von seinen Nachbarn zu unterscheiden [1] oder diskrete Effekte innerhalb einer Genregion sicher zuzuordnen (Abbildung 2).

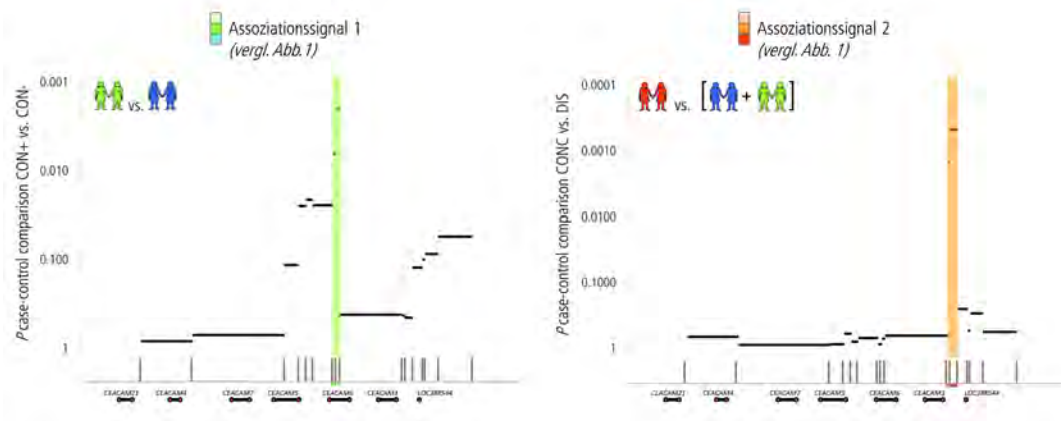


Abb. 2: Anwendung der Haplotyp-geführten iterativen Feinkartierung zur Beschreibung zweier nichtüberlappender Assoziationssignale auf 19q13. In dieser Abbildung werden die P-Werte gezeigt, die für den Vergleich von zwei-Marker-Haplotypverteilungen zwischen einer Fall- und einer Referenzpopulation in einer Assoziationsstudie am Patientenkollektiv der der Europäischen Mukoviszidose Zwillings- und Geschwisterstudie erhalten wurden [2]. Links: die Assoziationsstudie vergleicht F508del-CFTR homozygote Patientenpaare mit ähnlichem und zugleich mildem klinischen Verlauf (CON+) mit F508del-CFTR homozygoten Patientenpaaren mit ähnlichem und zugleich schwerem Verlauf der Erkrankung (CON-). Rechts: die Assoziationsstudie vergleicht F508del-CFTR homozygote Patientenpaare mit ähnlichem klinischen Verlauf und F508del-CFTR homozygote Patientenpaare mit unterschiedlichem Verlauf. In beiden Fällen wurde das Assoziationssignal auf zwei benachbarte Fragmente eingegrenzt (jeweils farbig markiert), wobei sich die Unterschiedlichkeit der Haplotypverteilungen für diese durch zwei Marker begrenzten isolierten Fragmente von den benachbarten genomischen Abschnitten um mehr als eine Größenordnung unterscheiden. In der Genregion können zwei diskrete Effekte sicher unterscheiden werden. Dazu wurden innerhalb der 450.000 bp großen Region 17 informative SNPs genotypisiert. Die isolierten genomischen Fragmente, für die sich die Fall- und Referenzpopulationen signifikant unterscheiden, sind auf 3.289 bp in CEACAM6 (Assoziationssignal 1, CON+ vs. CON-; Praw = 0.0002, Pcorr17SNPs = 0.0106) und auf 2.052 bp am 3' Ende von CEACAM3 (Assoziationssignal 2, CONC vs, DIS; Praw = 0.0008, Pcorr17SNPs = 0.0469) begrenzt. Vergleichende Resequenzierung dieser genomischen Bereiche von Patienten mit kontrastierendem Phänotyp und kontrastierendem Haplotyp zweigen, dass mild und schwer erkrankte Patienten an sieben SNPs sowie konkordante und diskordante Patienten an fünf SNPs divergente genetische Informationen tragen. Die Kartierungsstrategie hat dabei ausgehend von dem initialen Assoziationssignal des Mikrosatelliten D19S197 insgesamt 600.000 bp in die Feinkartierung einbezogen und ist nur aufgrund positioneller Signale durchgeführt worden. Dennoch hat diese voraussetzungsfreie Methode überzeugende modifizierende Gene der Mukoviszidose identifiziert: Die Rolle der CEACAM-Gene bei der Abwehr bakterieller Pathogene machen eine Beteiligung dieser Varianten an der Ausbildung des Schweregrades der Mukoviszidose plausibel.

Schließlich werden durch vergleichende Sequenzierung des durch Feinkartierung isolierten genomischen Abschnittes bei Patienten mit kontrastierendem Haplotyp und Phänotyp alle Genvarianten ermittelt, die für das Assoziationssignal verantwortlich sein können [2]. Eine solche hochauflösende und umfassende Beschreibung ist sinnvoll, da klinischer

Nutzen aus der molekularen Ätiologie nur abgeleitet werden wird, wenn das verantwortliche Gen und im Idealfall auch der kausale Basenaustausch der Gensequenz sicher benannt werden kann.

Die Auswahl der Kandidatengene bei Studien zu modifizierenden Genen der Mukoviszidose orientiert sich mehrheitlich an zwei Aspekten der Erkrankung: dem als Basisdefekt der Mukoviszidose bekannten gestörten Ionentransport CFTR-exprimierender Epithelien und der Anfälligkeit der Mukoviszidosepatienten für respiratorische Infektionen. Kandidatengene, deren Wahl sich aus dem Basisdefekt der Mukoviszidose ergeben, sind Ionenkanäle wie der Amiloridsensitive epitheliale Natriumkanal. Bei einer Auswahl aufgrund der Anfälligkeit für Atemwegserkrankungen werden als Kandidatengene Komponenten der Wirtsabwehr wie z.B. Zytokine untersucht. Überraschenderweise zeigen die Befunde unserer Arbeitsgruppe an dem Patientenkollektiv der Europäischen Mukoviszidose Zwillings- und Geschwisterstudie, dass einige der untersuchten Zytokine, Zytokinrezeptoren und Pathogenrezeptoren als modifizierende Gene des CFTR-vermittelten Basisdefekts wirken [1]. Für TNFR, bei dem die kausalen Varianten durch vergleichende Sequenzierung kontrastierender Haplotypen bereits basengenau beschrieben werden konnten (Tabelle 1), zeigt sich darüber hinaus konsistent, dass der mit mildem klinischen Verlauf assoziierte TNFR-Haplotyp auch bei Patienten mit CFTR-vermittelter Chloridrestleitfähigkeit im Nasalepithel einhergeht. Daher dürfen diese Befunde als erfolgreiche Replikation gewertet werden, denn die Patientengruppen zur Untersuchung der modifizierenden Gene des Basisdefektes und des Schweregrades der Erkrankung sind verschieden. Es gibt darüberhinaus Hinweise aus der Literatur, dass das Immunsystem auf die Ionensekretion der Epithelzellen direkt Einfluss nimmt: funktionelle Daten aus anderen Arbeitsgruppen belegen, dass Zytokine die Expression und Aktivität von Ionenkanälen verändern [4]. So kann durch inflammatorische Stimuli der hyper- oder hyposekretorische Zustand des Epithels verändert werden, wodurch im Respirationstrakt die Dicke und Konsistenz der Atemwegsoberflächenflüssigkeit beeinflusst wird, so dass die Beseitigung von Pathogenen erleichtert werden kann [4].

Zusammenfassend lässt sich aus unseren Daten der Europäischen Mukoviszidose Zwillings- und Geschwisterstudie ableiten, dass vererbte Varianten in Genen der Wirtsabwehr den Einfluss der Ionenkanäle auf die Manifestation des Basisdefektes überlagern. Wir schließen daraus, dass ein wesentlicher Aspekt der Immunabwehr in der Steuerung der sekretorischen Eigenschaften des Epithels zugunsten einer Beseitigung eindringender Pathogene besteht. Ein möglicher molekularer Mechanismus könnte in der durch Zytokine (IL1B, TGFB1, TNFα), Zytokinrezeptoren (TNFR [1], IFNGR1 [1,3]), Rezeptoren für Pathogen-assoziierte molekulare Muster (CD14, TLR4, TLR5, TLR9) sowie nachgeschaltete Signaltransduktionskaskaden (STAT3, [1,3]) bewirkte Regulation der Genexpression von CFTR oder der Aktivität des CFTR-Proteins in den Epithelzellen bestehen [1]. Ein solcher Wirkmechanismus weist CFTR eine Schlüsselrolle in der Abwehr viraler und bakterieller Pathogene zu und erklärt überzeugend, warum an CFTR-Defizienz erkrankte Patienten mit Mukoviszidose anfällig für Infektionen mit opportunistischen Pathogenen sind, die für andere Menschen mit gesundem Immunsystem keine Bedrohung darstellen.

Literaturverzeichnis:

[1] Stanke F, Becker T, Kumar V, Hedtfeld S, Becker C, Cuppens H, Tamm S, Yarden J, Laabs U, Siebert B, Fernandez L, Macek M, 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;48:24-31.

[2] 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;127:383-394.

[3] Labenski H, Hedtfeld S, Becker T, Tümmler B, Stanke F. Initial interrogation, confirmation and fine-mapping of modifying genes: STAT3, IL1B and IFNGR1 determine cystic fibrosis disease manifestation. Eur J Hum Genet. 2011;19:1281-1288.

[4] Galietta LJ, Folli C, Caci E, Pedemonte N, Taddei A, Ravazzolo R, Zegarra-Moran O. Effect of inflammatory stimuli on airway ion transport. Proc Am Thorac Soc 2004;1:62-65.

■ Projektleitung: Stanke, Frauke (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Becker, Tim (PD Dr. nat.); Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie; Universität Bonn; Förderung: Förderung durch die Fritz-Thyssen-Stiftung für Wissenschaftsförderung im Rahmen des Förderschwerpunktes Molekulare Grundlagen der Krankheitsentstehung für ein Forschungsvorhaben auf dem Gebiet der Analyse von prädisponierenden oder die Krankheit modifizierenden Genen: „Beschreibung und funktionelle Analyse der beta-Untereinheit des epithelialen Natriumkanals SCNN1B als krankheitsmodifizierendes Gen bei Patienten mit Mukoviszidose"

Weitere Forschungsprojekte

Multiple breath washout for refining lung function testing. Teilprojekt des Gruppenprojektes „Pathophysiology and natural Course of Primary Antibody Deficiency (PAD) Syndrome"

■ Projektleitung: Baumann, Ulrich (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Gappa, Monika (Prof. Dr. med.), Wesel, Aurora, Paul (Dr.), Gaspar, Bobby (Prof.), Owens, Catherine (Dr.), University of Central London, UCL, UK, Gustafson, Per (Dr.), Fasth, Anders (Prof. Dr.), Queen Silvias Hospital, Göteburg, Schweden; Förderung: Europäische Union (FP 7)

Age distribution of lung pathology in patients with Primary Antibody Deficiency (PAD) Syndrome as assessed by chest CT

■ Projektleitung: Baumann, Ulrich (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Mitglieder des EURO-PAD-Net und der Chest CT Antibody Deficiency Group; Förderung: Europäische Union (FP 7)

Permissive Hypercapnia in Extremly Low Birthweight Infants (PHELBI)

■ Projektleitung: Thome, Ulrich (PD DR. med.), Leipzig; Bohnhorst, Bettina (PD Dr. med.), Peter, Corinna (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Leipzig, Ulm, Mainz u.a.; Förderung: DFG

German Neonatal Network (GNN)

■ Projektleitung: Göpel, Wolfgang (PD Dr. med.), Lübeck; Bohnhorst, Bettina (PD Dr.med.), Peter, Corinna (PD Dr. med.)

GO-Bio 4: Chipzytometrie als neue Technologie zur tiefgreifenden Zellanalyse

■ Projektleitung: Hennig, Christian (Dr. med.); Förderung: BMBF/PTJ (0315993)

Effect of long-term inhalative administration of glutathione in induced sputum of CF patients

■ Projektleitung: Ballman, Manfred (PD Dr. med.), Junge, Sibylle (Dr. med.); Kooperationspartner: Griese, Mathias (Prof. Dr. med.), LMU-München; Förderung: Mukoviszidose e.V.

A randomized, double- blind, placebo- controlled parallel group study to investigate the safety and efficancy of two doses of tiotropium bromide administered once daily via the Respimat devise for 12 weeks in patients with cystic fibrosis

■ Projektleitung: Ballmann, Manfred (PD Dr. med), Junge, Sibylle (Dr. med.); Kooperationspartner: Boehringer Ingelheim

Dissection of Staphylococcus aureus infection from colonization in cystic fibrosis patients, a non-interventional, prospective, longitudinal multicenter study

■ Projektleitung: Junge, Sibylle (Dr. med.); Kooperationspartner: Kahl, Barbara (PD Dr. med.); Förderung: Mukoviszidose e.V.

Sport als Therapie im Alltag der CF

■ Projektleitung: Junge, Sibylle (Dr. med), Ballman, Manfred (PD Dr.med); Kooperationspartner: Tegtbur,Uwe (Prof. Dr.med), Sportphysiologie MHH; Förderung: CF-Selbsthilfen, „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: Abbott Arzneimittel; Förderung: Abbott Arzneimittel

Controlled, multicenter trial of hemolysis as diagnostic test for cystic fibrosis

■ Projektleitung: Junge, Sibylle (Dr. med.); Förderung: Mukoviszidose e.V.

Prospective randomized, placebo-controlled, double blind, multicenter study (phase III) to evaluate clinical efficacy and safety of avian polyclonal anti-Pseudomonas antibodies (IgY) in prevention of recurrence of Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis patients

■ Projektleitung: Junge, Sibylle (Dr. med.); Förderung: Mukoviszidose e.V.

GRK 1441 Verbundprojekt: Polysensitization and skin-lung interplay in a mouse model of allergic skin inflammation

■ Projektleitung: Dittrich, Anna-Maria (Dr. med.); Kooperationspartner: T. Sparwasser, Twincore Hannover; C. Herrick, Yale University Medical Center, New Haven, USA; Förderung: DFG

SFB 587 Verbundprojekt, TP N01: Nachwuchsgruppe N0: Polysensibilisierung - Ansätze im Mausmodell zum besseren Verständnis

■ Projektleitung: Dittrich, Anna-Maria (Dr. med.); Kooperationspartner: A. Braun, ITEM Fraunhofer; T. Sparwasser, Twincore Hannover; D. Bruder, Magdeburg/HZI Braunschweig; U. Maus, Exp. Pneumologie, MHH, Hannover.; Förderung: DFG

Contribution of different cellular components of the innate immune system to the influenza virus-induced immune response in humans

■ Projektleitung: Viemann, Dorothee (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

Elucidation of S100A8/A9-induced inflammatory responses in human endothelial cells

■ Projektleitung: Viemann, Dorothee (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Investigating the effect of etanercept on the B cell compartment of patients with juvenile rheumatoid arthritis

■ Projektleitung: Meyer-Bahlburg, Almut (Dr. med.); Kooperationspartner: Thon, Angelika (Dr. med.), Dressler, Frank (Dr. med.), Hannover, Huppertz, Hans-Iko (Prof. Dr. med.), Bremen; Förderung: Pfizer

Functional and developmental characterisation of human peripheral B cells

■ Projektleitung: Meyer-Bahlburg, Almut (Dr. med.); Kooperationspartner: Rawlings, David J. (Prof. Dr.med.).Seattle; Förderung: DFG

Neonatal B cell compartment

■ Projektleitung: Meyer-Bahlburg, Almut (Dr. med.); Förderung: EU, Marie-Curie-Antrag

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

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: 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.

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)

SFB 587 Verbundprojekt, TP A9: Kolonisation, Invasion und Persistenz von Pseudomonas aeruginosa im Respirationstrakt

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Confinement of Genetic Markers for Resistance to Porcine Respiratory Tract Infections (RePoRi)

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Gerlach, Gerald (Prof. Dr. med. vet.), Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Waldmann, Karlheinz (Prof. Dr. med. vet.), Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover; Reiner, Gerald (Prof. Dr. med. vet.), Justus-Liebig-Universität Gießen; Herwig, Ralf (Dr. rer. nat.), Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin; Förderung: BMBF (Kompetenznetz „Funktionelle GenomAnalyse am Tierischen Organismus" FUGATO-PLUS), Förderverein Biotechnologieforschung e.V. (FBF)

Deutsches Zentrum für Lungenforschung „Disease Area CF", Standort Hannover

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Dr. med. Dr. rer. nat.); Standortsprecher: Welte, Tobias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Mall, Marcus (Prof. Dr. med.), Universitätskinderklinik Heidelberg; Förderung: BMBF

NGFN Plus Verbundprojekt: Genomnetz Umweltbedingte Erkrankungen: Genetische Ätiologie des Asthma bronchiale

■ Projektleitung: Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

BMBF Kooperation mit Moldavien: Genetische Prädisposition und Umweltfaktoren bei Asthma in Moldawien und Deutschland

■ Projektleitung: Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.), Turea, Valentin (Prof. Dr. med.), Chisnau, Moldavien; Förderung: BMBF

SFB 587 Verbundprojekt, TP B16: 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

Atopic Disease Childhood Risk in the Second generation of the Study on Occupational Allergy Risk participants

■ Projektleitung: Radon, Katja (Prof. Dr. med.), LMU München, Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

SFB 587 Verbundprojekt, TP B14: Entstehung, Aufrechterhaltung und Verlust von Toleranz gegenüber Allergenen beim Asthma bronchiale

■ Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Die Rolle des kostimulatorischen Moleküls 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: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), LEBAO, MHH; Förderung: BMBF

Development of an IgM-specifi c anti PnPS ELISA for in vivo assessment of functional MZB defects: A structural educational programme for patients with primary immunodefi ciency diseases associated with antibody defi ciency

■ Projektleitung: Baumann, Ulrich (PD Dr. med.); Kooperationspartner: The Binding Site, Schwetzingen; Förderung: Europäische Union (FP 7)

Deutsches Zentrum für Lungenforschung „Disease Area Asthma", Standort Hannover

■ Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Standortsprecher: Welte, Tobias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: von Mutius, Erika (Prof. Dr. med.), LMU München; Kopp, Matthias V. (Prof. Dr. med.), UKSH Campus Lübeck; Förderung: BMBF

SFB 587 Verbundprojekt: Z1 - Zentrale Aufgaben des Sonderforschungsbereichs

■ Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH; Förderung: DFG

Deutsches Zentrum für Lungenforschung „Disease Area Asthma", Standort Hannover

■ Projektleitung: Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.); Standortsprecher: Welte, Tobias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: von Mutius, Erika (Prof. Dr. med.), LMU München; Kopp, Matthias V. (Prof. Dr. med.), UKSH Campus Lübeck; Förderung: BMBF

Originalpublikationen

Adams N, Hoehndorf R, Gkoutos GV, Hansen G, Hennig C. PIDO: the primary immunodeficiency disease ontology. Bioinformatics; 2011;27(22):3193-3199

Albrecht M, Chen HC, Preston-Hurlburt P, Ranney P, Hoymann HG, Maxeiner J, Staudt V, Taube C, Bottomly HK, Dittrich AM. T(H)17 cells mediate pulmonary collateral priming. J Allergy Clin Immunol; 2011;128(1):168-177.e8

Awa WL, Thon A, Raile K, Grulich-Henn J, Meissner T, Schober E, Holl RW, DPV-WissStudy Group. Genetic and clinical characteristics of patients with HNF1A gene variations from the German-Austrian DPV database. Eur J Endocrinol; 2011;164(4):513-520

Bals R, Hubert D, Tümmler B. Antibiotic treatment of CF lung disease: from bench to bedside. J Cyst Fibros; 2011;10(Suppl 2):S146-S151

Becker-Herman S, Meyer-Bahlburg A, Schwartz MA, Jackson SW, Hudkins KL, Liu C, Sather BD, Khim S, Liggitt D, Song W, Silverman GJ, Alpers CE, Rawlings DJ. WASp-deficient B cells play a critical, cell-intrinsic role in triggering autoimmunity. J Exp Med; 2011;208(10):2033-2042

Bielecki P, Puchalka J, Wos-Oxley ML, Loessner H, Glik J, Kawecki M, Nowak M, Tümmler B, Weiss S, Dos Santos VA. In-Vivo Expression Profiling of Pseudomonas aeruginosa Infections Reveals Niche-Specific and Strain-Independent Transcriptional Programs. PLoS One; 2011;6(9):e24235

Bilton D, Canny G, Conway S, Dumcius S, Hjelte L, Proesmans M, Tummler B, Vavrova V, De Boeck K. Pulmonary exacerbation: towards a definition for use in clinical trials. Report from the Euro-CareCF Working Group on outcome parameters in clinical trials. J Cyst Fibros; 2011;10 Suppl 2:S79-81

Bohnhorst B, Lange M, Bartels DB, Bejo L, Hoy L, Peter C. Procalcitonin and valuable clinical symptoms in the early detection of neonatal late-onset bacterial infection. Acta Paediatr; 2012;101(1):19-25

Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, Derichs N, Dodge J, Girodon E, Sermet I, Schwarz M, Tzetis M, Wilschanski M, Bareil C, Bilton D, Castellani C, Cuppens H, Cutting GR, Drevinek P, Farrell P, Elborn JS, Jarvi K, Kerem B, Kerem E, Knowles M, Macek M Jr, Munck A, Radojkovic D, Seia M, Sheppard DN, Southern KW, Stuhrmann M, Tullis E, Zielenski J, Pignatti PF, Ferec C. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. J Cyst Fibros; 2011;10 Suppl 2:S86-102

Boneberger A, Haider D, Baer J, Kausel L, Von Kries R, Kabesch M, Radon K, Calvo M. Environmental risk factors in the first year of life and childhood asthma in the Central South of Chile. J Asthma; 2011;48(5):464-469

Boneberger A, Hangl C, Schierl R, Koletzko S, von Kries R, Kabesch M, Radon K. Endotoxin levels in house dust samples and juvenile inflammatory bowel disease - a case-control study. J Crohns Colitis; 2011;5(6):525-530

Boneberger A, Weiss EH, Calvo M, Torres L, Wagner J, Kabesch M, Radon K. Environmental factors in infancy and ulcerative colitis in the Central South of Chile: a case-control study. J Crohns Colitis; 2011;5(5):392-396

Cramer N, Klockgether J, Wrasman K, Schmidt M, Davenport CF, Tummler B. Microevolution of the major common Pseudomonas aeruginosa clones C and PA14 in cystic fibrosis lungs. Environ Microbiol; 2011;13(7):1690-1704

De Boeck K, Derichs N, Fajac I, de Jonge HR, Bronsveld I, Sermet I, Vermeulen F, Sheppard DN, Cuppens H, Hug M, Melotti P, Middleton PG, Wilschanski M, ECFS Diagnostic Network Working Group, EuroCareCF WP3 Group on CF diagnosis. New clinical diagnostic procedures for cystic fibrosis in Europe. J Cyst Fibros; 2011;10 Suppl 2:S53-66

Delbeck D, Siepermann M, Feyen O, Wirth S, Baumann U, Wintergerst U, Oette M, Adam R, Jetzek-Zader M, Niehues T. Terminally differentiated CD8 cells in HIV-infected children: HIV-GAG/POL specificity and IFN-gamma production. Klin Padiatr; 2011;223(4):214-220

Dressler F, Frosch M, Mönkemöller K, Thon A, Weissbarth-Riedel E, Horneff G. Results of the German ESPED-recording of new patients with juvenile dermatomyositis (JDM). Klin Padiatr; 2011;223(5):280-282

Dressler F, Huppertz HI. Lyme-Arthritis bei Kindern und Jugendlichen. Arthritis + Rheuma; 2011;31:129-134

Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrländer C, Heederik D, Piarroux R, von Mutius E, GABRIELA Transregio 22 Study Group. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. N Engl J Med; 2011;364(8):701-709

Farmand S, Baumann U, von Bernuth H, Borte M, Foerster-Waldl E, Franke K, Habermehl P, Kapaun P, Klock G, Liese J, Marks R, Müller R, Nebe T, Niehues T, Schuster V, Warnatz K, Witte T, Ehl S, Schulze I. Interdisziplinäre AWMF-Leitlinie zur Diagnostik von primären Immundefekten (S2k). Klin Padiatr; 2011;223(6):378-385

Frank S, Klockgether J, Hagendorf P, Geffers R, Schock U, Pohl T, Davenport CF, Tümmler B. Pseudomonas putida KT2440 genome update by cDNA sequencing and microarray transcriptomics. Environ Microbiol; 2011;13(5):1309-1326

Frank S, Schmidt F, Klockgether J, Davenport CF, Gesell Salazar M, Volker U, Tümmler B. Functional genomics of the initial phase of cold adaptation of Pseudomonas putida KT2440. FEMS Microbiol Lett; 2011;318(1):47-54

Fuchs SI, Ellemunter H, Eder J, Mellies U, Grosse-Onnebrink J, Tümmler B, Staab D, Jobst A, Griese M, Ripper J, Rietschel E, Zeidler S, Ahrens F, Gappa M. Feasibility and Variability of Measuring the Lung Clearance Index in a Multi-Center Setting. Pediatr Pulmonol; 2011;DOI: 10.1002/ppul.21610

Genuneit J, Büchele G, Waser M, Kovacs K, Debinska A, Boznanski A, Strunz-Lehner C, Horak E, Cullinan P, Heederik D, Braun-Fahrlander C, von Mutius E, GABRIELA Study Group. The GABRIEL Advanced Surveys: study design, participation and evaluation of bias. Paediatr Perinat Epidemiol; 2011;25(5):436-447

Habib T, Funk A, Rieck M, Brahmandam A, Dai X, Panigrahi AK, Luning Prak ET, Meyer-Bahlburg A, Sanda S, Greenbaum C, Rawlings DJ, Buckner JH. Altered B Cell Homeostasis Is Associated with Type I Diabetes and Carriers of the PTPN22 Allelic Variant. J Immunol; 2012;188(1):487-496

Handschick M, Hedtfeld S, Tümmler B. Frequency of the hyperactive W493R ENaC variant in carriers of a CFTR mutation. J Cyst Fibros; 2012;11(1):53-55

Hennig C, Happle C, Hansen G. „A bad wound may heal, but a bad name can kill"-lessons learned from „hyper-IgM syndrome". J Allergy Clin Immunol; 2011;128(6):1380-1382

Hompes S, Köhli A, Nemat K, Scherer K, Lange L, Rueff F, Rietschel E, Reese T, Szepfalusi Z, Schwerk N, Beyer K, Hawranek T, Niggemann B, Worm M. Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents-data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries. Pediatr Allergy Immunol; 2011;22(6):568-574

Huang J, Renault V, Sengenes J, Touleimat N, Michel S, Lathrop M, Tost J. MeQA: A pipeline for MeDIP-seq data quality assessment and analysis. Bioinformatics; 2012;28(4):587-588

International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC, Patsopoulos NA, Moutsianas L, Dilthey A, Su Z, Freeman C, Hunt SE, Edkins S, Gray E, Booth DR, Potter SC, Goris A, Band G, Oturai AB, Strange A, Saarela J, Bellenguez C, Fontaine B, Gillman M, Hemmer B, Gwilliam R, Zipp F, Jayakumar A, Martin R, Leslie S, Hawkins S, Giannoulatou E, D'alfonso S, Blackburn H, Boneschi FM, Liddle J, Harbo HF, Perez ML, Spurkland A, Waller MJ, Mycko MP, Ricketts M, Comabella M, Hammond N, Kockum I, McCann OT, Ban M, Whittaker P, Kemppinen A, Weston P, Hawkins C, Widaa S, Zajicek J, Dronov S, Robertson N, Bumpstead SJ, Barcellos LF, Ravindrarajah R, Abraham R, Alfredsson L, Ardlie K, Aubin C, Baker A, Baker K, Baranzini SE, Bergamaschi L, Bergamaschi R, Bernstein A, Berthele A, Boggild M, Bradfield JP, Brassat D, Broadley SA, Buck D, Butzkueven H, Capra R, Carroll WM, Cavalla P, Celius EG, Cepok S, Chiavacci R, Clerget-Darpoux F, Clysters K, Comi G, Cossburn M, Cournu-Rebeix I, Cox MB, Cozen W, Cree BA, Cross AH, Cusi D, Daly MJ, Davis E, de Bakker PI, Debouverie M, D'hooghe MB, Dixon K, Dobosi R, Dubois B, Ellinghaus D, Elovaara I, Esposito F, Fontenille C, Foote S, Franke A, Galimberti D, Ghezzi A, Glessner J, Gomez R, Gout O, Graham C, Grant SF, Guerini FR, Hakonarson H, Hall P, Hamsten A, Hartung HP, Heard RN, Heath S, Hobart J, Hoshi M, Infante-Duarte C, Ingram G, Ingram W, Islam T, Jagodic M, Kabesch M, Kermode AG, Kilpatrick TJ, Kim C, Klopp N, Koivisto K, Larsson M, Lathrop M, Lechner-Scott JS, Leone MA, Leppä V, Liljedahl U, Bomfim IL, Lincoln RR, Link J, Liu J, Lorentzen AR, Lupoli S, Macciardi F, Mack T, Marriott M, Martinelli V, Mason D, McCauley JL, Mentch F, Mero IL, Mihalova T, Montalban X, Mottershead J, Myhr KM, Naldi P, Ollier W, Page A, Palotie A, Pelletier J, Piccio L, Pickersgill T, Piehl F, Pobywajlo S, Quach HL, Ramsay PP, Reunanen M, Reynolds R, Rioux JD, Rodegher M, Roesner S, Rubio JP, Rückert IM, Salvetti M, Salvi E, Santaniello A, Schaefer CA, Schreiber S, Schulze C, Scott RJ, Sellebjerg F, Selmaj KW, Sexton D, Shen L, Simms-Acuna B, Skidmore S, Sleiman PM, Smestad C, Sorensen PS, Sondergaard HB, Stankovich J, Strange RC, Sulonen AM, Sundqvist E, Syvänen AC, Taddeo F, Taylor B, Blackwell JM, Tienari P, Bramon E, Tourbah A, Brown MA, Tronczynska E, Casas JP, Tubridy N, Corvin A, Vickery J, Jankowski J, Villoslada P, Markus HS, Wang K, Mathew CG, Wason J, Palmer CN, Wichmann HE, Plomin R, Willoughby E, Rautanen A, Winkelmann J, Wittig M, Trembath RC, Yaouanq J, Viswanathan AC, Zhang H, Wood NW, Zuvich R, Deloukas P, Langford C, Duncanson A, Oksenberg JR, Pericak-Vance MA, Haines JL, Olsson T, Hillert J, Ivinson AJ, De Jager PL, Peltonen L, Stewart GJ, Hafler DA, Hauser SL, McVean G, Donnelly P, Compston A. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. Nature; 2011;476(7359):214-219

Klockgether J, Cramer N, Wiehlmann L, Davenport CF, Tümmler B. Pseudomonas aeruginosa Genomic Structure and Diversity. Front Microbiol; 2011;2:150

Koenen P, Barczyk K, Wolf M, Roth J, Viemann D. Endothelial cells present an innate resistance to glucocorticoid treatment: implications for therapy of primary vasculitis. Ann Rheum Dis; 2011;DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200530

Kuether G, Dietrich B, Smith T, Peter C, Gruessner S. Atraumatic osteonecrosis of the humeral head after influenza A-(H1N1) v-2009 vaccination. Vaccine; 2011;29(40):6830-6833

Labenski H, Hedtfeld S, Becker T, Tümmler B, Stanke F. Initial interrogation, confirmation and fine mapping of modifying genes: STAT3, IL1B and IFNGR1 determine cystic fibrosis disease manifestation. Eur J Hum Genet; 2011;19(12):1281-1288

Liu J, Rädler D, Illi S, Klucker E, Turan E, von Mutius E, Kabesch M, Schaub B. TLR2 polymorphisms influence neonatal regulatory T cells depending on maternal atopy. Allergy; 2011;66(8):1020-1029

Lluis A, Schedel M, Liu J, Illi S, Depner M, von Mutius E, Kabesch M, Schaub B. Asthma-associated polymorphisms in 17q21 influence cord blood ORMDL3 and GSDMA gene expression and IL-17 secretion. J Allergy Clin Immunol; 2011;127(6):1587-94.e6

Loss G, Apprich S, Waser M, Kneifel W, Genuneit J, Büchele G, Weber J, Sozanska B, Danielewicz H, Horak E, van Neerven RJ, Heederik D, Lorenzen PC, von Mutius E, Braun-Fahrländer C, GABRIELA study group. The protective effect of farm milk consumption on childhood asthma and atopy: the GABRIELA study. J Allergy Clin Immunol; 2011;128(4):766-773.e4

Mainz JG, Hentschel J, Schien C, Cramer N, Pfister W, Beck JF, Tümmler B. Sinonasal persistence of Pseudomonas aeruginosa after lung transplantation. J Cyst Fibros; 2011;DOI: 10.1016/j.jcf.2011.10.009

Meyer-Bahlburg A, Renner ED, Rylaarsdam S, Reichenbach J, Schimke LF, Marks A, Tcheurekdjian H, Hostoffer R, Brahmandam A, Torgerson TR, Belohradsky BH, Rawlings DJ, Ochs HD. Heterozygous signal transducer and activator of transcription 3 mutations in hyper-IgE syndrome result in altered B-cell maturation. J Allergy Clin Immunol; 2012;129(2):559-562.e2.

Munder A, Wölbeling F, Kerber-Momot T, Wedekind D, Baumann U, Gulbins E, Tummler B. Acute intratracheal Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis mice is age-independent. Respir Res; 2011;12(1):148

Nastalek M, Potaczek DP, Wojas-Pelc A, Undas A. Plasma platelet activation markers in patients with atopic dermatitis and concomitant allergic diseases. J Dermatol Sci; 2011;64(1):79-82

Naumann A, Söderhall C, Fölster-Holst R, Baurecht H, Harde V, Müller-Wehling K, Rodriguez E, Ruether A, Franke A, Wagenpfeil S, Novak N, Mempel M, Kalali BN, Allgaeuer M, Koch J, Gerhard M, Melen E, Wahlgren CF, Kull I, Stahl C, Pershagen G, Lauener R, Riedler J, Doekes G, Scheynius A, Illig T, von Mutius E, Schreiber S, Kere J, Kabesch M, Weidinger S. A comprehensive analysis of the COL29A1 gene does not support a role in eczema. J Allergy Clin Immunol; 2011;127(5):1187-94.e7

Pressler T, Bohmova C, Conway S, Dumcius S, Hjelte L, Hoiby N, Kollberg H, Tümmler B, Vavrova V. Chronic Pseudomonas aeruginosa infection definition: EuroCareCF Working Group report. J Cyst Fibros; 2011;10 Suppl 2:S75-8

Reismann M, Gossner J, Glueer S, Schwerk N, Ure BM, Metzelder ML. Thoracoscopic resection of congenital pulmonary malformations in infants: is the feasibility related to the size of the lesion? World J Pediatr; 2011;DOI: 10.1007/s12519-011-0283-7

Rittner RE, Baumann U, Laenger F, Hartung D, Rosenthal H, Hueper K. Whole-body diffusion-weighted MRI in a case of Rosai-Dorfman disease with exclusive multifocal skeletal involvement. Skeletal Radiol; 2011;DOI: 10.1007/s00256-011-1328-7

Schwerk N, Brinkmann F, Soudah B, Kabesch M, Hansen G. Wheeze in preschool age is associated with pulmonary bacterial infection and resolves after antibiotic therapy. PLoS One; 2011;6(11):e27913

Sörensen I, Rong S, Susnik N, Gueler F, Shushakova N, Albrecht M, Dittrich AM, von Vietinghoff S, Becker JU, Melk A, Bohlmann A, Reingruber S, Petzelbauer P, Haller H, Schmitt R. B{beta}15-42 Attenuates the Effect of Ischemia-Reperfusion Injury in Renal Transplantation. J Am Soc Nephrol; 2011;22(10):1887-1896

Stanke F, Hedtfeld S, Becker T, Tummler B. An association study on contrasting cystic fibrosis endophenotypes recognizes KRT8 but not KRT18 as a modifier of cystic fibrosis disease severity and CFTR mediated residual chloride secretion. BMC Med Genet; 2011;12:62

Stewart RM, Wiehlmann L, Ashelford KE, Preston SJ, Frimmersdorf E, Campbell BJ, Neal TJ, Hall N, Tuft S, Kaye SB, Winstanley C. Genetic characterization indicates that a specific subpopulation of Pseudomonas aeruginosa is associated with keratitis infections. J Clin Microbiol; 2011;49(3):993-1003

Tielen P, Narten M, Rosin N, Biegler I, Haddad I, Hogardt M, Neubauer R, Schobert M, Wiehlmann L, Jahn D. Genotypic and phenotypic characterization of Pseudomonas aeruginosa isolates from urinary tract infections. Int J Med Microbiol; 2011;301(4):282-292

Undas A, Ciesla-Dul M, Drazkiewicz T, Potaczek DP, Sadowski J. Association between atopic diseases and venous thromboembolism: a case-control study in patients aged 45 years or less. J Thromb Haemost; 2011;9(4):870-873

Undas A, Machnik A, Potaczek DP, Wypasek E, Zmudka K, Tracz W. Ezetimibe combined with simvastatin compared with simvastatin alone results in a greater suppression of oxidative stress and enhanced fibrinolysis in patients after acute coronary events. J Cardiovasc Pharmacol; 2011;58(2):167-172

Wiehlmann L, Cramer N, Ulrich J, Hedtfeld S, Weissbrodt H, Tümmler B. Effective prevention of Pseudomonas aeruginosa cross-infection at a cystic fibrosis centre - Results of a 10-year prospective study. Int J Med Microbiol; 2011;DOI: 10.1016/j.ijmm.2011.11.001

Wölbeling F, Munder A, Kerber-Momot T, Neumann D, Hennig C, Hansen G, Tümmler B, Baumann U. Lung function and inflammation during murine Pseudomonas aeruginosa airway infection. Immunobiology; 2011;216(8):901-908

Zscheppang K, Dörk T, Schmiedl A, Jones FE, Dammann CE. Neuregulin Receptor ErbB4 Functions as a Transcriptional Cofactor for Sftpb Expression the Fetal Lung. Am J Respir Cell Mol Biol; 2011;45(4):761-767

Übersichtsarbeiten

Meyer-Bahlburg A, Rawlings DJ. Differential impact of Toll-like receptor signaling on distinct B cell subpopulations. Front Biosci; 2012;17:1499-1516

Buchbeiträge, Monografien

Dressler F, Irigoyen PI, Ilowite NT, Huppertz HI. Lyme Arthritis. In: Sood Sunil Kumar[Hrsg.]: Lyme borreliosis in Europe and North America: epidemiology and clinical practice. Hoboken, N.J: John Wiley & Sons, 2011. S. 115-134

Abstracts

2011 wurden 34 Abstracts publiziert.

Promotionen

Kämpfert, Christine (Dr. med.): Diabetes mellitus bei cystischer Fibrose: prospektive Daten zu Verlauf und Geschlechtsunterschied.

Leiskau, Christoph (Dr. med.): Die Lungenfunktion von Kindern und Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) unter langjähriger Therapie mit Methotrexat: eine retrospektive Studie.

Master

Fischer, Sebastian (M.Sc.): Mikroevolution eines Pseudomonas aeruginosa Klons im atypischen Habitat der Mukoviszidoselunge.

Stipendien

Schedel, Michaela (Dr. rer. nat.): EU Marie Curie Stipendium.

Tesse, Riccardinia (Dr. med.): Stipendium der European Respiratory Society.

Happle, Christine (Dr. med.): PhD-Stipendium der HBRS „Molecular Medicine".

Kuehne, Kathleen (Dipl.-Biol.): Research Training Group „Regulation of the Allergic Inflammatory Response in Lung and Skin" (PhD-Stipendium des GRK 1441).

Visic, Julia (Dipl.-Biol.): PhD-Stipendium des „ZIB-Zentrum für Infektionsbiologie".

Mahapatra, Subhashree (M.Sc., PhD student): Research Training Group „Regulation of the Allergic Inflammatory Response in Lung and Skin" (PhD-Stipendium des GRK 1441).

Meyer-Bahlburg, Almut (Dr. med.): Reisestipendium der Pediatric Rheumatology European Society für den Pediatric Rheumatology Course, Antalya, Türkei.

Wissenschaftspreise

Cramer, Nina (Dr. rer. nat.): Christiane Herzog Forschungsförderpreis von der Christiane-Herzog-Stiftung.

Thon, Angelika (Dr. med.): Posterpreis 39. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie: Versorgung rheumakranker Kinder und Jugendlicher aus der Elternsicht -eine Pilotstudie.

Michel, Sven: Posterpreis bei der 33. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie.

Happle, Christine (Dr. med.): Posterpreis des HBRS-Retreats „Molecular Medicine".

Mahapatra, Subhashree (M.Sc., PhD student): Poster prize European Academy for Allergy, Asthma and Clinical Immunology, Annual Meeting Istanbul.

Albrecht, Melanie (Dr. phil. nat.): Nachwuchsförderpreis der deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie.

Gleicher, Solveig: Posterpreis bei der 33. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.): Präsident der Gesellschaft fur Padiatrische Pneumologie; Sprecher SFB 587; Beiratsmitglied des NGFN, Bundesministerium fur Bildung und Forschung; Vorstandsmitglied der Gesellschaft fur Pädiatrische Allergologie; Berufenes Mitglied der Kommission Arzneimittel für Kinder und Jugendliche (KAKJ) des Bundesministeriums für Gesundheit; Mitglied im Organizing Committee der jahrlichen American Thoracic Society Konferenzen; Mitglied im Kuratorium des Zentrums fur Gesundheitsethik an der Eangelischen Akademie Loccum; Gutachter in für Organe der Drittmittelforderung (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.

Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.): Stellvertretender Vorsitzender der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose, Mitglied des Editorial Boards von PLoS One, PLoS Pathogens, des Journals of Cystic Fibrosis, Journal of Bacteriology, environmental microbiology und environmental microbiology reports, Pathogens; 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 Respiratory and Critical Care Medicine, American Journal of Respiratory Cellular and Molecular Biology, Annals of Human Genetics, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Applied Environmental Microbiology, Archives of Microbiology, Biochimica Biophysica Acta, BMC Bioinformatics, BMC Genomics, BMC Medical Genetics, BMC Microbiology, Cellular Microbiology, Clinical genetics, Current Microbiology, environmental microbiology, European Journal of Clinical Microbiology, FEMS Microbiology Letters, FEMS Microbiology Reviews, Human Genetics, Infection and Immunity, International Journal of Medical Microbiology, JAMA, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Journal of Bacteriology, Journal of Cell Science, Journal of Clinical Investigation, Journal of Clinical Microbiology, Journal of Medical Genetics, 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, Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A., FEMS Immunology and Medical Microbiology, Clinical Microbiology Reviews, Microbiology and Molecular Biology Reviews.

Thon, Angelika (Dr. med.); Dressler, Frank (Dr.med.): Beteiligung an internationalen Therapiestudien zur juvenilen idiopathischen Arthritis und zur juvenilen Dermatomyositis.

Junge, Sibylle (Dr. med.): Beteiligung an einer internationalen Studie zum Vergleich der körperlichen Aktivität von CF Patienten im Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf der Patienten in 4 europäischen CF- Zentren; Untersuchung der Compliance von Kindern und Jugendlichen mit Cystischer Fibrose bezüglich unterschiedlicher Feuchtinhalationen mit dem Ziel einer Therapieoptimierung.

Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie

Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Axel Haverich

Tel.: 0511/532-6580 • E-Mail: haverich.axel@mh-hannover.de • www.httg.de

Forschungsprofil

A. Experimentelle Forschung

Die auf drei Standorte verteilte experimentelle Forschung der HTTG-Chirurgie befasst sich mit klinisch relevanten Fragestellungen im Bereich der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, der Organtransplantation, der Entwicklung funktionalisierter Implantate und der regenerativen Medizin.

Forschungsschwerpunkte in den Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe (LEBAO) sind neben der Stammzellforschung auch das Tissue Engineering und die Entwicklung einer Biohybridlunge. Der langjährige Fokus des LEBAOs auf die Gebiete Stammzellforschung und Tissue Engineering war eine entscheidende Grundlage für die erfolgreiche Antragstellung zur Errichtung des Exzellenzclusters „REBIRTH- from Regenerative Biology to Reconstructive Therapy".

In enger Kooperation zum LEBAO werden in der experimentellen Chirurgie Klein- und Großtierversuche nicht nur zur Erprobung neuer Ansätze regenerativer Therapien durchgeführt, sondern auch Fragestellungen zur Herz- und Gefäßchirurgie, zur Organtransplantation und zu künstlichen Herzen 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 wird die Forschung mit dem „Organ care System" innerhalb des Nationalen Gesundheitsforschungszentrums Lunge und des IFB Tx werden. Unter dem Stichwort Technologie-Transfer sind außerdem das Kompetenzzentrum „Kardiovaskuläre Implantate" und das Bioverträglichkeitslabor BioMedimplant zu nennen, die mit anderen in dem genehmigten (53.4 Mio.) und im Bau befindlichen Niedersächsischen Zentrum für Implantatforschung und Entwicklung (NIFE) ihre neue Heimat finden werden.

B. Klinische Forschung

Die Klinik ist eins der 3 weltweit führenden Lungentransplantationszentren. Hieraus ergibt sich eine sehr aktive klinische Forschung, auch in Zusammenarbeit mit der Pharma-Industrie. Weitere Schwerpunkte der klinischen Forschung entsprechen den in 2007 eingeführten klinischen Verantwortungsbereichen, deren oberärztliche Leiter Klinik, Forschung und Krankenversorgung weitgehend selbständig bearbeiten. Es sind dies die Bereiche Allgemeine Herzchirurgie (Klappen- und Koronarchirurgie), Aortenchirurgie, Vaskuläre und endovaskuläre Gefäßchirurgie, kardiale Elektrophysiologie, Thoraxchirurgie, Herzunterstützungssysteme, Thorakale Organtransplantation und Transplantationsnachsorge sowie Kinderherzchirurgie. 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" und dem Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation weitere hervorragende Plattform entwickelt werden.

Forschungsprojekte

Klinischer Einsatz des Transmedics OCS Systems in der Lungentransplantation

Einführung

Der Goldstandard der Konservierung von Spenderlungen für die Transplantation ist heute die kurze Perfusion mit kalter geeigneter Lösung und anschließender Lagerung bei 4°C. Diese Strategie, die maßgeblich von Prof. Dr. Dr. h.c. Axel Haverich in den 1980er Jahren in Stanford entwickelt worden war, gilt seither als ausreichend erfolgversprechend, solange die Ischämiezeit nicht exzessiv lang und die Spenderorganqualität nicht zu niedrig gewählt wird. In der Frühphase der kombinierten Herz- und Lungentransplantation war jedoch die kontinuierliche normotherme Perfusion der Organe zur Konservierung gebräuchlich, die letztlich hauptsächlich wegen der aufwändigen Logistik und Durchführung verlassen wurde. Der Drang zur Entwicklung von Methoden zur Evaluierung von marginalen Spenderorganen hat in der jüngeren Vergangenheit zu einer "Wiederentdeckung" der normothermen Lungenperfusion, auch ex vivo lung perfusion (EVLP) genannt, geführt. Hier geht es zum Beispiel um Spenderlungen in verschiedenen Formen des Lungenödems oder auch um Organe von sogenannten unkontrollierten Spendern mit Herzstillstand (Eine Strategie die derzeit in Deutschland allerdings nicht angewendet wird). Die für diese experimentellen, aber in letzter Zeit auch klinischen, Untersuchungen gebräuchlichen extrakorporalen Perfusionskreisläufe haben eigene Limitationen, so sind sie in der Regel ortsgebunden und die Laufzeit im System ist häufig auf 4 Stunden begrenzt.

Das Transmedics OCS (organ care system) ist mit einem Fokus auf der generellen Verbesserung von Spenderorganen - auch von regulären Spendern - entwickelt worden. Insbesondere kann fast die gesamte kalte Ischämiezeit eingespart werden, da das System transportabel ist und die normotherme Perfusion auch auf dem Transport vom Spenderkrankenhaus in das Transplantationszentrum durchgeführt werden kann. Die Perfusion kann mit heparinisiertem Vollblut vom Spender oder auch mit Surrogaten erfolgen. Mit dem OCS kann die Spenderlunge gleich nach Explantation und Überführung in die normotherme Perfusion noch im Spenderkrankenhaus evaluiert werden. Hierzu werden kontinuierlich vollständige hämodynamische und respiratorische Parameter abgeleitet und sequentielle Blutgasanalysen durchgeführt. Dies kann auf dem Transport und bis unmittelbar vor der Transplantation fortgesetzt werden. Mit Hilfe dieser Technologie könnten daher nicht nur längere Transportzeiten realisiert und marginale Spenderorgane evaluiert werden, sondern es könnte auch ganz allgemein die Konservierung von regulären Spenderorganen verbessert werden. Dies könnte dann zu einer Verringerung der Inzidenz des Ischämie-/Reperfusionsschadens nach Lungentransplantation führen, die derzeit in der Literatur noch mit um die 15% angegeben wird.

Fragestellung

Zunächst muss der Frage nachgegangen werden, ob mit dem OCS eine sichere Lungenprotektion zwischen Entnahme und Transplantation möglich ist. Tierexperimentelle Studien hatten darauf hingedeutet, aber der klinische Einsatz wurde erst mit unserer Pilotstudie begonnen. Erwartet werden muss, dass die Konservierung der Spenderlunge mindestens so gut ist, wie mittels herkömmlicher Protektion mit kalter Lagerung.

Technik der normothermen Konservierung am OCS

Das OCS System besteht aus einer transportablen und wiederverwendbaren Einheit [Abbildung 1], In einer für den Einmalgebrauch vorgesehenen Organkammer werden die Spenderlungen mittels speziellen Kanülierungskonnektoren an Pulmonalarterie und Trachea an das OCS angeschlossen [Abbildung 2]. Im System wird die Lunge bei 37°C durchblutet und beatmet. Zur Entnahme des Lungenpaketes aus dem OCS wird auf etwa 14°C gekuehlt, dann kann die Lunge entnommen und transplantiert werden.

Abb. 1: Organ Care System

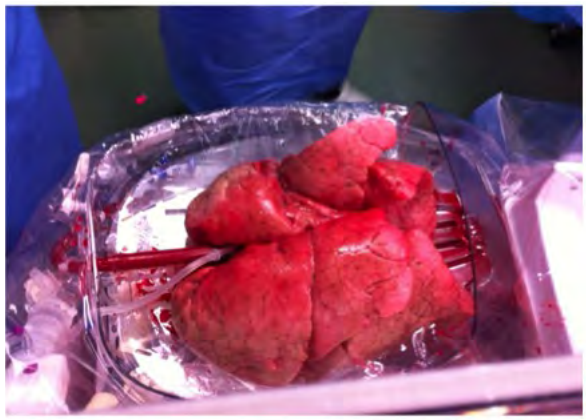


Abb. 2: Spenderlungen an der ex vivo Perfusion und Ventilation im OCS

Klinische Einsatzgebiete des OCS in der Lungentransplantation

Das OCS fuer die Lunge wird von Transmedics, Inc., Andover, MA, hergestellt, wurde Anfang 2011 mit dem CE-Zeichen versehen und wurde seither weltweit kumulativ in 25 klinischen Lungentransplantationen an 4 Zentren eingesetzt, davon 17 an der MHH (Stand Januar 2012). Die uebergeordnete Strategie der klinischen Einfuehrung des Systems ist zweigleisig. Zum einen kann das - klinisch zugelassene- Geraet eingesetzt werden, um marginale Spenderlungen zu evaluieren oder verbessern, bzw. wenn exzessive Ischaemiezeiten zu erwarten sind, da kalte Ischaemiezeit vermieden und durch normotherme Perfusion ersetzt wird. Entsprechende klinische Faelle werden in einer weltweiten Datenbank erfasst. Zum anderen wird eine prospektive, multizentrische, kontrollierte, randomisierte klinische Studie begonnen, in welche die MHH, als erstes Studienzentrum, seit Dezember 2011 die ersten 5 Patienten in den OCS- und 6 Patienten in den Kontrollarm eingeschlossen hat (Stand Februar 2012). In dieser Studie wird die Lungenkonservierung am OCS verglichen mit der klinischen Standardkonservierung, bestehend aus kalter Perfusion mit LPD-Loesung und anschliessender kalter Lagerung. Die Untersuchung soll in routinemaessigen Lungenempfaengern mit regulaeren Spenderorganen erfolgen,

d.h. marginale Spenderlungen werden ausgeschlossen. Durch dieses Vorgehen kann eine solide Kontrollgruppe fuer die Studie rekrutiert werden. Dies waere bei einer Fokussierung auf die Entnahme von marginalen Spenderorganen am OCS nicht moeglich.

Patienten und klinische Ergebnisse

Als Pilotphase fuer die prospektive randomisierte Studie wurden zwischen Februar und Juli 2011 an der MHH 9 Lungenentnahmen fuer den OCS-Einsatz zufaellig ausgewaehlt. Die Empfaenger wurden prospektiv fuer die Teilnahme an dieser Pilotstudie aufgeklaert. Dies resultierte in einer heterogenen Gruppe von Empfaengern, die 6 Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose, 1 Patient mit Lungenemphysem und 2 Patienten mit idiopathischer pulmonalarterieller Hypertonie als Grunderkrankungen beinhaltete. Von diesen waren 8 dringlich oder hochdringlich gelistet und 2 waren bereits vor der Transplantation am ECMO. Zwei weitere Patienten benoetigten veno-arterielle ECMO-Unterstuetzung intraoperativ aufgrund eines schweren primaeren, bzw. sekundaeren, pulmonalarteriellen Hypertonus. Die Spenderorgane waren von unterschiedlicher Qualitaet, eines war von einem 72-jaehrigen Spender. Obwohl also eine Reihe teils erheblicher Risikofaktoren im untersuchten Patientenkollektiv bestand, haben sich alle 9 Patienten zufriedenstellend erholt und konnten letztlich in die Rehabilitation entlassen werden. Eine vorlaeufige retrospektive Paaranalyse unter Verwendung historischer Kontrollpatienten deutet auf kuerzere postoperative mechanische Beatmungszeiten bei OCS-Patienten verglichen mit Standardpatienten hin.

Diskussion

Die kalte Konservierung des Spenderorgans ist derzeit der Goldstandard in der Lungentransplantation. Die normotherme Perfusion der Spenderlungen ist eine Alternative, die in den letzten Jahren von einer Reihe von Arbeitsgruppen wiederentdeckt wurde, da sie sich zur Evaluation von marginalen Spenderorganen eignet, allerdings sind alle hierfuer bis dato eingesetzten Systeme statisch und eignen sich nicht zum ortsfernen Einsatz. Das transportable Organ Care System (OCS) hingegen, kann zeitgleich fuer Konservierung, Transport und Evaluierung von Spenderlungen eingesetzt werden. Unsere fruehen Ergebnisse deuten darauf hin, dass unselektierte Spenderlungen sicher mit dem OCS konserviert werden koennen, was in unseren Haenden in einer 100%igen Verwendungsrate und erfolgreicher Transplantation resultiert. Diese Ergebnisse halten auch dann stand, wenn -das reale Patientengut repraesentierende- Empfaenger transplantiert werden, die die Risikofaktoren ‚Lungenfibrose', ‚pulmonalarterielle Hypertonie', hochdringliche Listung' oder ‚praeoperative ECMO-Therapie' aufweisen. Weitere Erkenntnisse wird die prospektive, randomisierte, multizentrische Studie erbringen, die unter massgeblicher Fuehrung der MHH OCS-konservierte mit standardkonservierten Spenderlungen vergleichen wird, und in welcher die Rekrutierung an der MHH bereits gute Fortschritte macht. Ueber diese Untersuchungen hinausweisende Fragestellungen nach verbesserten Perfusionsloesungen und verlaengerten Laufzeiten im OCS (zunaechst 24 h) sollen im porcinen Grosstiermodell untersucht werden und diesbezuegliche Experimente befinden sich in der MHH in Vorbereitung. Des Weiteren eroeffnet sich das ganze Feld der Modifikation von Spenderlungen vor der Transplantation. Hier kommen z.B. gentechnische oder zelltherapeutische Interventionen in Frage, mit den moeglichen Zielen der Reduktion der Immunogenitaet oder der Augmentierung der Tolerogenitaet.

Schlussfolgerung

Die normotherme Perfusion von Spenderlungen ist eine technisch weitentwickelte Neuerung in der Lungentransplantation, die nicht nur das Potential hat, die Konservierung des Organs zu verbessern, sondern die vielseitige weitere Chancen sowohl zur Evaluierung/Verbesserung marginaler Spenderorgane, als auch zur innovativen therapeutischen Intervention bietet.

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Förderung: Transmedics Inc. und HTTG

Weitere Forschungsprojekte

A. Experimentelle Forschung

Alloplastischer Thoraxwandersatz

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Loos, A. (Dr. rer. nat.) BioMedimplant, MHH; Förderung: Covidien Deutschland GmbH

Autologer, vaskularisierter Herzmuskelersatz

■ 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.), Sarikouch, Samir (PD 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.), Cebotari, Serghei (Dr. med.), 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

Charakterisierung von Empfänger-Immunreaktion, Transplantatüberleben und in vivo Differenzierung nach Transplantation undifferenzierter ES-Zellen (ESCs), ESC-abgeleiteten mesendodermalen Vorläufern und aus ESCs differenzierten Kardiomyozyten in einem murinen Myokardinfarktmodell

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Schwinzer, Reinhard (Prof. Dr. rer. nat.), Kutschka, Ingo (PD Dr. med.); 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: Fa. Covidien, Fa. NyMed, Fa. LaMed

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 (Dr. med.); 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

ECMO und künstliche Lunge - experimentelle Forschung

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Hess, Christian (Dr. rer. physiol.), Wiegmann, Bettina (Dr. med.); Förderung: BMBF (DZL, Projekt ELD 2.1)

Effektivität der Imprägnierung mit Rifampicin, Daptomycin oder Nebacetin zur Prävention perioperativer Protheseninfektionen Graftinfektion mit S. epidermidis, S. aureus, P. aeruginosa und E. coli

■ Projektleitung: Bisdas, Theodosios (Dr. med.), Beckmann, Erik (Dr. med.), Marsch, Georg, Burgwitz, Karin, Kühn, Christian (Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Teebken Omke (Prof. Dr. med.); Förderung: HILF-Antrag

Endothelial progenitor cell (EPC)-based revascularisation of the lung

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat); Förderung: BMBF (DZL, Projekt PH 2.4)

Enhancing Cardiovascular Repair - Bioartificial and Technical Implants

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Kutschka, Ingo (PD Dr. med.), Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Schmitto, J.D. (Dr. med.), Strüber, Martin (Prof. Dr. med.), Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.) Kardiologie, MHH; Förderung: NDS-MWK

Entwicklung einer bioartifiziellen Gefäßprothese auf Basis alloplastischer Matrixstrukturen

■ Projektleitung: Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG (SFB TransRegio 37, Projekt C1)

Entwicklung einer Biohybridlunge

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Hess, Christian (Dr. rer. physiol.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: DFG (REBIRTH)

Entwicklung eines funktionellen bioartifiziellen Myokardersatzes zur Restauration von Myokardinfarkten im Rattenmodell

■ Projektleitung: Kutschka, Ingo (PD Dr. med.), Baraki, Hassina (Dr. med.), Martens, Andreas (Dr. med.), Cebotari, Serghei (Dr. med.), Asch, Silke, Hilfiker, Andres (Dr. phil.), Gruh, Ina (Dr. rer. nat.); Förderung: HTTG intern

Entwicklung eines Modells zur in-vitro Evaluation der intrinsischen Thrombogenizität vaskulärer Implantate und Prothesen

■ Projektleitung: Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

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 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 (Prof. Dr. med.); Förderung: Zukunftsfond Niedersachsen im Rahmen des GMP-Musterlabors

Entwicklung von mitwachsenden Herzklappenprothesen für die pädiatrische Herzchirurgie basierend auf xenogenen, dezellularisierten Matrices

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Förderung: Förderverein deutscher Kinderherzzentren e.V., HTTG intern, PhD-Programm „Regenerative Sciences"

Etablierung eines optimierten Prototypen im Rahmen der Entwicklung einer Biohybridlunge zur intrakorporalen Implantation

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Seume, Jörg (Prof. Dr.-Ing.), Institut für Turbomaschinen und Fluid-Dynamik, Leibniz Universität Hannover; Förderung: DFG (REBIRTH)

Etablierung von HLA-Klasse I gesilencten Endothelzellen zur Anwendung in der Biohybridlunge

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.) und Ferreira de Figueiredo, Constanca (Dr. rer. nat.), Transfusionsmedizin, MHH; Förderung: DFG (REBIRTH)

Evaluation der 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)

Evaluation of critical size bone defect healing in mice implanted with vitalized bioresorbable PLGA scaffolds

■ Projektleitung: Fuhlrott, Jutta (Dr. rer. nat.), Loos, Anneke (Dr. rer. nat); Kooperationspartner: Wefstaedt, Patrick (Dr. med. vet.), Murua Escobar, Hugo (Dr. rer. nat.), Nolte, Ingo (Prof. Dr. med. vet.), TiHo; Förderung: Rebirth, TR37

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

Generation of induced pluripotent stem cells from rhesus monkeys

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF (iPSiLAM)

Generation of iPS-derived endothelial cells (EC) for a biohybrid lung and therapies targeting pulmonary hypertension (PH)

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat); Kooperationspartner: Voswinckel, Robert (Dr. med.), UGMLC, Giessen; Förderung: BMBF (DZL, Projekt ELD 3.1)

Herstellung und tierexperimentelle Testung einer bioartifiziellen klappentragenden Gefäßprothese für den Einsatz bei Fontan-Operationen

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), 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

Immunologic transplant tolerance

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Förderung: BMBF (DZL, Projekt ELD 1.1.2)

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

■ Projektleitung: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.), Kutschka, Ingo (PD Dr. med.), Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: IFB-Tx, Projekt 43

In vivo-Testung eines autologen bioartifiziellen Gefäßersatzes aus peripherem Blut im Großtiermodell

■ Projektleitung: Aper, Thomas (Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Gebhardt, Christin, Benecke, Nils, Hilfiker, Andres (Dr. phil.), Teebken, Omke (Prof. Dr. med.) Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: DFG

In vivo Untersuchungen spezifischer Beschichtungstechniken zur Generierung eines bioartifiziellen Hämodialyse-Shunts im Schaf

■ Projektleitung: Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Bisdas, Theodosios (Dr. med.), Böer, Ulrike (Dr. rer. nat.); Förderung: Zukunftsfond Niedersachsen im Rahmen des GMP-Musterlabors

In vivo Untersuchungen zur Prävention von perioperativen Gefäßprotheseninfektionen durch lokale Antibiotikafreisetzung

■ Projektleitung: Kühn, Christian (Dr. med.), Bisdas, Theodosius (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)

iPS-Zell-basierte myokardiale Regeneration im Mausmodell (Nr. KU2752/2-1)

■ Projektleitung: Kutschka, Ingo (PD Dr. med.), Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.), Martens, Andreas (Dr. med.); Förderung: DFG, Rebirth, HTTG intern

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)

LINE-1-mediated retrotransposition in human pluripotent stem cells: Consequences for genomic stability of hES and hiPS cells and its derivatives

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schumann, Gerald (Prof. Dr.), Paul-Ehrlich-Institut, Langen; Förderung: DFG

Magnetic Resonance Imaging of Soft Tissue Infection with Iron Oxide labeled Granulocytes in a Rat Model

■ Projektleitung: Baraki, Hassina (Dr. med.), Zinne, Norman, Meier, Martin (Dr. med.), Kutschka, Ingo (PD Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Bleich, André (Prof. Dr.), Glage, Silke (Dr. med.), Hedrich, Hans-Juergen (Prof. Dr.), Zentrales Tierlabor MHH und Wedekind, Dirk (PD Dr. med.), Versuchstierkunde, MHH; Förderung: HTTG intern

Mechanisms of bronchiolitis obliterans syndrome

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.), Maus, Ulrich (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF (DZL, Projekt ELD 1.2.2)

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)

Prevention von intrapleuraler Adhäsion nach Thorakotomie mittels biologischem Patchmaterial

■ Projektleitung: Ruoyu, Zhang (Dr. med.), Marcus, Krüger (Dr. med.), Norman Zinne; Förderung: Synovis Surgical Innovations, Minnesota, USA

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)

Treatment of Pulmonary Diseases based on Pluripotent Stem Cells

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat); Förderung: BMBF (DZL, Projekt ELD 3.2)

Unterauftrag Bioverträglichkeit (BBraun Melsungen AG, Primed Halberstadt Medizintechnik GmbH)

■ Projektleitung: Loos, Anneke (Dr. rer. nat); Förderung: BMBF (NanoKomed)

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

Verbesserte Therapie von Knochendefekten durch Einsatz induzierter pluripotenter Stammzellen zur Erzeugung mesenchymaler Zelltypen

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Krettek, Christian (Prof. Dr.), Hoffmann, Andrea (Prof. Dr.), Michael Jagodzinski (Prof. Dr.), Klinik für Unfallchirurgie, MHH; Förderung: DFG

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

Vergleich von Conductance-Katheter-Untersuchung und Kernspintomografie zur funktionellen kardialen Diagnostik im Mausmodell bei kleinen immundefizienten Tieren

■ Projektleitung: Martens, Andreas (Dr. med.), Kutschka, Ingo (PD Dr. med.), Rojas, Sebastian; Förderung: BMBF (Begleitforschung PERFECT-Studie), HTTG intern

Wachstumsverhalten von dezellularisierten Aortenklappenallografts im wachsenden Schafmodell

■ Projektleitung: Baraki, Hassina (Dr. med.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Förderung: Deutsche Stiftung für Herzforschung, CORTISS

Zinc-finger nuclease (ZFN)-based genetic correction of patient-specific induced pluripotent stem (iPS) cells for treatment of cystic fibrosis

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Cathomen, Toni (Prof. Dr.) Exp. Hämatologie, MHH; Förderung: Mukoviszidose Institut GmbH

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

CARGO II - Cardiac Allograft Rejection Gene Expression Observational II- Study

■ Projektleitung: Bara, Christoph (PD Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: XDx Expression Diagnostics, Inc.

Clinical Investigation of the organic care system „OCS"- Lung

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Förderung: Transmedics Inc.

Coronary artery bypass graft surgery in patients with asymptomatic carotid stenosis, „CABACS", a randomized controlled clinical trial

■ Projektleitung: Wilhelmi, Matthias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Weissenborn, Karin (Prof. Dr.) Klinik für Neurologie, MHH; Förderung: Universitätsklinikum Essen, DFG

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 (PD Dr. med.), Breymann, Thomas (Dr. med.); Förderung: Fa. Medtronic

Effects of a controlled exercise training program on telomere length in patients after heart transplantation

■ Projektleitung: Bara, Christoph (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Melk, Anette (Prof. Dr. med.), Dep. of paediatric Nephrology; Förderung: HTTG-intern

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

Extracorporeal life support in pulmonary hypertension and end-stage right heart failure

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Hoeper, Marius (Prof. Dr.), Pneumologie, MHH und Ghofrani, Ardeschir H. (Prof. Dr.) UGMLC, Gießen; Förderung: BMBF (DZL, Projekt ELD 2.2.2)

Frühe Re-Intervention bei Kleinkindern nach Fallout-Korrektur: Prospektive Analyse der Effektivität mittels kardialer MRT und Myokard-Gewebedoppler, Hauptprojekt 4.2

■ Projektleitung: Sarikouch, Samir (PD Dr. med.); Förderung: Kompetenznetz für Angeborene Herzfehler - BMBF

HoMo sapiens - Aufbau einer Infrastruktur zur telemetrischen Nachsorge operierter Patienten

■ Projektleitung: Breymann, Thomas (Dr. med.); Förderung: Stiftung KinderHerz

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: Wiegmann, Bettina (Dr. med.); Kooperationspartner: Länger, Florian (Dr. med.) Pathologie, MHH; Förderung: GlaxoSmithKline Forschungsstipendium für Klinische Pneumologie, Deutsche Atemwegsliga e.V.

Kalte vs. warme Organkonservierung im Rahmen der Lungentransplantation - Immunmonitoring mittels in vivo Analyse spezieller immunmodulatorischer Biomarker

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Förderung: HTTG intern

Kardiale Funktion unter Belastung zur frühen Detektion rechtsventrikulärer Insuffizienz nach Fallot-Korrektur, Hauptprojekt 4.3

■ Projektleitung: Sarikouch, Samir (PD 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.), Breymann, Thomas (Dr. med.), Sarikouch, Samir (PD Dr. med.), Ono, Masamichi (Dr. med.), Niehaus, Adelheid (Dr. med.), Böthig, Dietmar (Dr. med.); Förderung: HTTG intern, Verein Kinderherz Hannover

Klinische Studie zur Bewertung eines neuen Miniaturkunstherzsystems

■ Projektleitung: Strüber, Martin (Prof. Dr. med), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: Circulite

Langzeitergebnisse nach Aortenklappenrekonstruktion bei Marfan Syndrom

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (PD Dr. med.), Pichlmaier, Andreas (Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: Nordamerikanische Marfan-Foundation

Langzeitverlauf nach Implantation thorakaler Aortenstents

■ Projektleitung: Teebken, Omke (Prof. Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Pichlmaier, Andreas (Dr. med.), Bisdas, Theodosios (Dr. med.); Förderung: HTTG intern

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 Echokardiograpie)

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (PD Dr. med.); Förderung: Edwards Lifescience

Magnetresonanztomographie bei angeborenen Herzfehlern, Querschnittsprojekt 2

■ Projektleitung: Sarikouch, Samir (PD 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), Fa. Astellas

Nicht invasive Bildgebung und objektivierte Belastungsuntersuchungen bei Fallot-Tetralogie - Intervention und Verlauf bei Patienten, Hauptprojekt 4.1

■ Projektleitung: Sarikouch, Samir (PD Dr. med.); Förderung: Kompetenznetz für Angeborene Herzfehler - BMBF

Optimierung der Versorgung gesundheitlich gefährdeter (vulnerabler) Gruppen von Kindern und Jugendlichen, Versorgungsforschungsstudie

■ Projektleitung: Breymann, Thomas (Dr. med.), Sarikouch, Samir (PD Dr. med.), Ono, Masamichi (Dr. med.), Böthig, Dietmar (Dr. med.); Kooperationspartner: Universität Bayreuth; 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 (PD Dr. med.), Höffler, Klaus; Förderung: Sorin GmbH

PERFECT-Studie: Intramyocardial transPlantation of bonE maRrow stem cells For improvEment of post-infarct myoCardial regeneration in addition to cabg surgery: a controlled, prospective, randomized, double blinded multicenter trial

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Kutschka, Ingo (PD Dr. med.), Sarikouch, Samir (PD 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, Fa. Miltenyi Biotec

Pharmacokinetics of Mycophenolate Mofetil in de novo lung allograft recipients

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Förderung: Roche Pharma AG

Immuno-phenotyping of clinical lung transplant recipients before and after transplantation

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Hatz, Rudolf (Prof. Dr. Dr. med.), CMC-M, München; Förderung: BMBF (DZL, Projekt ELD 1.1.1)

Preparation for Moldova's integration into the European Research Area and into Community R&D Framework Programs on the basis of scientific excellence (Mold-ERA)

■ Projektleitung: Cebotari, Serghei (Dr. med.), Tudorache, Igor (Dr. med.); Förderung: EU FP7 Projekt

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 (Prof. Dr. med.); Förderung: Kooperation mit Altus Klink Munster

RESTORE II- Relay Endovascular Registry for Thoracic Disease

■ Projektleitung: Teebken, Omke (Prof. Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (Prof. 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 zum Vergleich der Durchgängigkeit des Vena-Saphena-Transplantats (SVG) mit oder ohne eSVS Mesh

■ Projektleitung: Shresta, Malakh (PD Dr. med.); Förderung: Kiops Bay Medical Inc.

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 (Prof. Dr. med.), Bisdas, Theodosios (Dr. med.), Aper, Thomas (Dr. med.); Kooperationspartner: Rosenthal, Herbert (Dr. med.), Radiologie, MHH; Förderung: William Cook Europe

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

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: Fa. Astellas

Use of an advanced EVLP (ex vivo lung perfusion) device for therapeutic intervention in malignant endstage lund disease

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Hatz, Rudolf (Prof. Dr. Dr. med.), Zwissler, Bernhard (Prof. Dr.) CMC-M, München; Förderung: BMBF (DZL, Projekt ELD 4.1)

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.

Vascutek Hybrid Prothese zum simultanen Ersatz des Aortenbogens und der proximalen Ao.desc.

■ Projektleitung: Shresta, Malakh (PD Dr. med.), Pichlmaier, Andreas (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 Nichdiabetikern

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.); 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 (Prof. Dr. med.), Bisdas, Theodosios (Dr. med.), Aper, Thomas (Dr. med.); Kooperationspartner: Rosenthal, Herbert (Dr. med.), Radiologie, MHH

Originalpublikationen

Aper T. Zirkulierende Vorläuferzellen. Gefässchirurgie; 2011;16(6):395-402

Aper T, Haverich A, Teebken OE. Entwicklung klappentragender Venensegmente mittels „tissue-engineering". Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefächirurgie; 2011;25(6):385-391

Aper T, Söchtig E, Oehlert G, Michels D, Pichlmaier AM, Fieguth H-G. Der extraanatomische iliakopopliteale Homograft-Bypass. Gefässchirurgie; 2011;16(4):257-261

Aydin S, Grabellus F, Eisele L, Möllmann M, Hanoun M, Ebeling P, Moritz T, Carpinteiro A, Nückel H, Sak A, Göthert JR, Dührsen U, Dürig J. Investigating the role of CD38 and functionally related molecular risk factors in the CLL NOD/SCID xenograft model. Eur J Haematol; 2011;87(1):10-19

Beisswenger C, Hess C, Bals R. Aspergillus fumigatus conidia induce IFN-beta signaling in respiratory epithelial cells1. Eur Respir J; 2012;39(2):411-418

Benck U, Hoeger S, Brinkkoetter PT, Gottmann U, Doenmez D, Boesebeck D, Lauchart W, Gummert J, Karck M, Lehmkuhl HB, Bittner HB, Zuckermann A, Wagner F, Schulz U, Koch A, Bigdeli AK, Bara C, Hirt S, Berchtold-Herz M, Brose S, Herold U, Boehm J, Welp H, Strecker T, Doesch A, Birck R, Krämer BK, Yard BA, Schnuelle P. Effects of donor pre-treatment with dopamine on survival after heart transplantation: a cohort study of heart transplant recipients nested in a randomized controlled multicenter trial. J Am Coll Cardiol; 2011;58(17):1768-1777

Berben L, Dobbels F, Kugler C, Russell CL, De Geest S. Which interventions are used by health care professionals to enhance medication adherence in transplant patients? A survey of current clinical practice. Progress in transplantation; 2011;21(4):322-331

Beutel G, Wiesner O, Eder M, Hafer C, Schneider AS, Kielstein JT, Kühn C, Heim A, Ganzenmüller T, Kreipe HH, Haverich A, Tecklenburg A, Ganser A, Welte T, Hoeper MM. Virus-associated hemophagocytic syndrome as a major contributor to death in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection. Crit Care; 2011;15(2):R80

Bisdas T, Beutel G, Warnecke G, Hoeper MM, Kuehn C, Haverich A, Teebken OE. Vascular Complications in Patients Undergoing Femoral Cannulation for Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. Ann Thorac Surg; 2011;92(2):626-631

Bisdas T, Pichlmaier M, Wilhelmi M, Bisdas S, Haverich A, Teebken O. Effects of the ABO-mismatch between donor and recipient of cryopreserved arterial homografts. Int Angiol; 2011;30(3):247-255

Bisdas T, Teebken OE. Future perspectives for the role of 3D rapid prototyping aortic biomodels in vascular medicine. Vasa; 2011;40(6):427-428

Bisdas T, Wilhelmi M, Haverich A, Teebken OE. Cryopreserved arterial homografts vs silver-coated Dacron grafts for abdominal aortic infections with intraoperative evidence of microorganisms. J Vasc Surg; 2011;53(5):1274-1281.e4

Böer U, Lohrenz A, Klingenberg M, Pich A, Haverich A, Wilhelmi M. The effect of detergent-based decellularization procedures on cellular proteins and immunogenicity in equine carotid artery grafts. Biomaterials; 2011;32(36):9730-9737

Brand S, Teebken OE, Bolzen P, Hildebrand F, Wilhelmi M, Krettek C, Probst C. Traumatische Karotisdissektion nach Motorradunfall. Unfallchirurg; 2011;DOI: 10.1007/s00113-011-2078-7

Cebotari S, Tudorache I, Ciubotaru A, Boethig D, Sarikouch S, Goerler A, Lichtenberg A, Cheptanaru E, Barnaciuc S, Cazacu A, Maliga O, Repin O, Maniuc L, Breymann T, Haverich A. Use of fresh decellularized allografts for pulmonary valve replacement may reduce the reoperation rate in children and young adults: early report. Circulation; 2011;124(11 Suppl):S115-S123

Chen Ran, John Jinu, Lavrentieva Antonina, Müller Susann, Tomala Magda, Zhao Yangxi, Zweigerdt Robert, Beutel Sascha, Hitzmann Bernd, Kasper Cornelia, Martin Ulrich, Rinas Ursula, Stahl Frank, Scheper Thomas. Cytokine production using membrane adsorbers: Human basic fibroblast growth factor produced by Escherichia coli. Engineering in Life Sciences; 2012;12(1):29-38

Eggenschwiler R, Loya K, Sgodda M, Andre F, Cantz T. Hepatic differentiation of murine disease-specific induced pluripotent stem cells allows disease modelling in vitro. Stem Cells Int; 2011;2011:924782

Epailly E, Albanell J, Andreassen A, Bara C, Campistol JM, Delgado JF, Eisen H, Fiane AE, Mohacsi P, Schubert S, Sebbag L, Turazza FM, Valantine H, Zuckermann A, Potena L. Proliferation signal inhibitors and post-transplant malignancies in heart transplantation: practical clinical management questions. Clin Transplant; 2011;25(5):E475-86

Friedrich M, Popov AF, Schmitto JD, Bireta C, Emmert A, Tirilomis T. Sollarbeitszeit und maximale Arbeitszeit bei angestellten Ärzten. Dtsch Med Wochenschr; 2011;136(25-26):1377-1383

Fuehner T, Dierich M, Duesberg C, DeWall C, Welte T, Haverich A, Warnecke G, Simon AR, Gottlieb J. Single-centre experience with oral ribavirin in lung transplant recipients with paramyxovirus infections. Antivir Ther; 2011;16(5):733-740

Gallegos RP, Rivard AL, Rajab TK, Schmitto JD, Lahti MT, Kirchhof N, Bianco RW. Transmural atrial fibrosis after epicardial and endocardial argon-powered CryoMaze ablation. J Card Surg; 2011;26(2):240-243

Ghodsizad A, Kar BJ, Layolka P, Okur A, Gonzales J, Bara C, Ungerer MN, Karck M, Gregoric ID, Ruhparwar A. Less invasive off-pump implantation of axial flow pumps in chronic ischemic heart failure: survival effects. J Heart Lung Transplant; 2011;30(7):834-837

Giordano FA, Sorg UR, Appelt JU, Lachmann N, Bleier S, Roeder I, Kleff V, Flasshove M, Zeller WJ, Allgayer H, von Kalle C, Fruehauf S, Moritz T, Laufs S. Clonal inventory screens uncover monoclonality following serial transplantation of MGMT P140K-transduced stem cells and dose-intense chemotherapy. Hum Gene Ther; 2011;22(6):697-710

Görler H, Ono M, Thies A, Lunkewitz E, Westhoff-Bleck M, Haverich A, Breymann T, Boethig D. Long-term morbidity and quality of life after surgical repair of transposition of the great arteries: atrial versus arterial switch operation. Interact Cardiovasc Thorac Surg; 2011;12(4):569-574

Gruene M, Pflaum M, Deiwick A, Koch L, Schlie S, Unger C, Wilhelmi M, Haverich A, Chichkov BN. Adipogenic differentiation of laser-printed 3D tissue grafts consisting of human adipose-derived stem cells. Biofabrication; 2011;3(1):015005

Gruene M, Pflaum M, Hess C, Diamantouros S, Schlie S, Deiwick A, Koch L, Wilhelmi M, Jockenhoevel S, Haverich A, Chichkov B. Laser printing of three-dimensional multicellular arrays for studies of cell-cell and cell-environment interactions. Tissue Eng Part C Methods; 2011;17(10):973-982

Haverich A. Tissue Engineering in der Herzchirurgie. Chirurg; 2011;82(4):293-294

Heidrich F, Schotola H, Popov AF, Sohns C, Schuenemann J, Friedrich M, Coskun KO, von Lewinski D, Hinz J, Bauer M, Mokashi SA, Sossalla S, Schmitto JD. AMPK - Activated Protein Kinase and its Role in Energy Metabolism of the Heart. Curr Cardiol Rev; 2010;6(4):337-342

Heine J, Schmiedl A, Cebotari S, Karck M, Mertsching H, Haverich A, Kallenbach K. Tissue engineering human small-caliber autologous vessels using a xenogenous decellularized connective tissue matrix

approach: preclinical comparative biomechanical studies. Artif Organs; 2011;35(10):930-940

Heine J, Schmiedl A, Cebotari S, Mertsching H, Karck M, Haverich A, Kallenbach K. Preclinical assessment of a tissue-engineered vasomotive human small-calibered vessel based on a decellularized xenogenic matrix: histological and functional characterization. Tissue Eng Part A; 2011;17(9-10):1253-1261

Hoch M, Fischer P, Stapel B, Missol-Kolka E, Sekkali B, Scherr M, Favret F, Braun T, Eder M, Schuster-Gossler K, Gossler A, Hilfiker A, Balligand JL, Drexler H, Hilfiker-Kleiner D. Erythropoietin preserves the endothelial differentiation capacity of cardiac progenitor cells and reduces heart failure during anticancer therapies. Cell Stem Cell; 2011;9(2):131-143

Jonigk D, Golpon H, Bockmeyer CL, Maegel L, Hoeper MM, Gottlieb J, Nickel N, Hussein K, Maus U, Lehmann U, Janciauskiene S, Welte T, Haverich A, Rische J, Kreipe H, Laenger F. Plexiform lesions in pulmonary arterial hypertension composition, architecture, and microenvironment. Am J Pathol; 2011;179(1):167-179

Jonigk D, Merk M, Hussein K, Maegel L, Theophile K, Muth M, Lehmann U, Bockmeyer CL, Mengel M, Gottlieb J, Welte T, Haverich A, Golpon H, Kreipe H, Laenger F. Obliterative airway remodeling: molecular evidence for shared pathways in transplanted and native lungs. Am J Pathol; 2011;178(2):599-608

Kempf H, Lecina M, Ting S, Zweigerdt R, Oh S. Distinct regulation of mitogen-activated protein kinase activities is coupled with enhanced cardiac differentiation of human embryonic stem cells. Stem Cell Res; 2011;7(3):198-209

Khaladj N, Peterss S, Pichlmaier M, Shrestha M, von Wasielewski R, Hoy L, Haverich A, Hagl C. The impact of deep and moderate body temperatures on end-organ function during hypothermic circulatory arrest. Eur J Cardiothorac Surg; 2011;40(6):1492-1499

Khalpey Z, Miller DV, Schmitto JD, Kushwaha SS. Long-term maintenance therapy for post-cardiac transplant monoclonal lymphoproliferative disorder: caveat mammalian target of rapamycin. Transplant Proc; 2011;43(5):1893-1899

Khalpey Z, Rajab TK, Schmitto JD, Camp PC. Traumatic pericardial rupture with skeletonized phrenic nerve. J Cardiothorac Surg; 2011;6:6

Kielstein JT, Tolk S, Hafer C, Heiden A, Wiesner O, Kuhn C, Hadem J, Hoeper MM, Fischer S. Effect of acute kidney injury requiring extended dialysis on 28 day and 1 year survival of patients undergoing interventional lung assist membrane ventilator treatment. BMC Nephrol; 2011;12:15

Knipp SC, Scherag A, Beyersdorf F, Cremer J, Diener HC, Haverich JA, Jakob HG, Mohr W, Ose C, Reichenspurner H, Walterbusch G, Welz A, Weimar C, CABACS Study Group. Randomized comparison of synchronous CABG and carotid endarterectomy vs. isolated CABG in patients with asymptomatic carotid stenosis: The CABACS trial. Int J Stroke; 2011;DOI: 10.1111/j.1747-4949.2011.00687.x

Kuetemeyer K, Kensah G, Heidrich M, Meyer H, Martin U, Gruh I, Heisterkamp A. Two-photon induced collagen cross-linking in bioartificial cardiac tissue. Opt Express; 2011;19(17):15996-16007

Kühn C, Disque C, Mühl H, Orszag P, Stiesch M, Haverich A. Evaluation of commercial universal rRNA gene PCR plus sequencing tests for identification of bacteria and fungi associated with infectious endocarditis. J Clin Microbiol; 2011;49(8):2919-2923

Lachmann N, Jagielska J, Heckl D, Brennig S, Pfaff N, Maetzig T, Modlich U, Cantz T, Gentner B, Schambach A, Moritz T. MicroRNA-150-regulated vectors allow lymphocyte-sparing transgene expression in hematopoietic gene therapy. Gene Ther; 2011;DOI: 10.1038/gt.2011.148

Lam E, Ramke M, Groos S, Warnecke G, Heim A. A differentiated porcine bronchial epithelial cell culture model for studying human adenovirus tropism and virulence. J Virol Methods; 2011;178(1-2):117-123

Li Y, Gottlieb J, Ma D, Kuehn C, Strueber M, Welte T, Simon AR, Warnecke G, Haverich A. Graft-Protective Effects of the HMG-CoA Reductase Inhibitor Pravastatin After Lung Transplantation- A Propensity Score Analysis With 23 Years of Follow-Up. Transplantation; 2011;92(4):486-492

Li Y, Mederacke I, Scheumann GF, Baraki H, Wedemeyer H, Kutschka I. Simultaneous Mitral Valve Replacement and Liver Transplantation. Thorac Cardiovasc Surg; 2011;59(8):506-508

Lombardi JV, Cambria RP, Nienaber CA, Chiesa R, Teebken O, Lee A, Mossop P, Bharadwaj P, on behalf of the STABLE investigators. Initial results of a prospective multicenter clinical trial (STABLE) on the endovascular treatment of complicated type B aortic dissection using a composite device design. J Vasc Surg; 2012;55(3):629-640.e2.

Lovric S, Kielstein JT, Kayser D, Bröcker V, Becker JU, Hiss M, Schiffer M, Sommerwerck U, Haller H, Struber M, Welte T, Gottlieb J. Combination of everolimus with calcineurin inhibitor medication resulted in post-transplant haemolytic uraemic syndrome in lung transplant recipients-a case series. Nephrol Dial Transplant; 2011;26(9):3032-3038

Martens A, Gruh I, Dimitroulis D, Rojas SV, Schmidt-Richter I, Rathert C, Khaladj N, Gawol A, Chikobava MG, Martin U, Haverich A, Kutschka I. Rhesus monkey cardiosphere-derived cells for myocardial restoration. Cytotherapy; 2011;13(7):864-872

Mashaqi B, Marsch G, Shrestha M, Graf K, Stiesch M, Chaberny IF, Haverich A, Kuehn C. Antibiotic pretreatment of heart valve prostheses to prevent early prosthetic valve endocarditis. J Heart Valve Dis; 2011;20(5):582-586

Mauritz C, Martens A, Rojas SV, Schnick T, Rathert C, Schecker N, Menke S, Glage S, Zweigerdt R, Haverich A, Martin U, Kutschka I. Induced pluripotent stem cell (iPSC)-derived Flk-1 progenitor cells engraft, differentiate, and improve heart function in a mouse model of acute myocardial infarction. Eur Heart J; 2011;32(21):2634-2641

Mirzaie M, Fatehpur S, Friedrich M, Sossalla S, Sohns C, Schoendube FA, Schmitto JD. Complex reconstruction of supraaortic branches. Ann Thorac Cardiovasc Surg; 2011;17(4):347-351

Möller L, Krause A, Dahlmann J, Gruh I, Kirschning A, Dräger G. Preparation and evaluation of hydrogel-composites from methacrylated hyaluronic acid, alginate, and gelatin for tissue engineering. Int J Artif Organs; 2011;34(2):93-102

Nakagiri T, Warnecke G, Avsar M, Thissen S, Kruse B, Kühn C, Ziehme P, Knöfel AK, Madrahimov N, Okumura M, Sawa Y, Gottlieb J, Simon AR, Haverich A, Strüber M. Lung function early after lung transplantation is correlated with the frequency of regulatory T cells. Surg Today; 2012;42(3):250-258

Nowak-Imialek M, Kues WA, Petersen B, Lucas-Hahn A, Herrmann D, Haridoss S, Oropeza M, Lemme E, Schöler HR, Carnwath JW, Niemann H. Oct4-enhanced green fluorescent protein transgenic pigs: a new large animal model for reprogramming studies. Stem Cells Dev; 2011;20(9):1563-1575

Ono M, Goerler H, Bertram H, Breymann T. Functional total anomalous pulmonary venous drainage by left atrium-to-superior vena cava shunt. Ann Thorac Surg; 2011;91(3):903-904

Osiak A, Radecke F, Guhl E, Radecke S, Dannemann N, Lütge F, Glage S, Rudolph C, Cantz T, Schwarz K, Heilbronn R, Cathomen T. Selection-independent generation of gene knockout mouse embryonic stem cells using zinc-finger nucleases. PLoS One; 2011;6(12):e28911

Otto KA, Cebotari S, Höffler HK, Tudorache I. Electroencephalographic Narcotrend index, spectral edge frequency and median power frequency as guide to anaesthetic depth for cardiac surgery in laboratory sheep. Vet J; 2012;191(3):354-359

Palecek J, Zweigerdt R, Olmer R, Martin U, Kirschning A, Dräger G. A practical synthesis of Rho-Kinase inhibitor Y-27632 and fluoro derivatives and their evaluation in human pluripotent stem cells. Org Biomol Chem; 2011;9(15):5503-5510

Parish V, Valverde I, Kutty S, Head C, Qureshi SA, Sarikouch S, Greil G, Schaeffter T, Razavi R, Beerbaum P. Dobutamine stress MRI in repaired tetralogy of Fallot with chronic pulmonary regurgitation A comparison with healthy volunteers. Int J Cardiol; 2011;DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.10.142

Peterss S, Khaladj N, Pichlmaier M, Hoeffler K, Wasielewski R, Shrestha ML, Haverich A, Hagl C. Hypothermic circulatory arrest with „low flow" lower body perfusion: an experimental feasibility study of microcirculatory parameters. Thorac Cardiovasc Surg; 2011;59(6):335-341

Peyravi M, Capelle HH, Fischer S, Haverich A, Krauss JK. Subcutaneous peripheral neurostimulation for the treatment of severe chronic poststernotomy neuralgia. Stereotact Funct Neurosurg; 2011;89(4):253-257

Pfaff N, Fiedler J, Holzmann A, Schambach A, Moritz T, Cantz T, Thum T. miRNA screening reveals a new miRNA family stimulating iPS cell generation via regulation of Meox2. EMBO Rep; 2011;12(11):1153-1159

Pfaff N, Lachmann N, Kohlscheen S, Sgodda M, Arauzo-Bravo MJ, Greber B, Kues WA, Glage S, Baum C, Niemann H, Schambach A, Cantz T, Moritz T. Efficient hematopoietic redifferentiation of induced pluripotent stem cells derived from primitive murine bone marrow cells. Stem Cells Dev; 2012;21(5):689-701

Pichlmaier M, Knigina L, Kutschka I, Bara C, Oswald H, Klein G, Bisdas T, Haverich A. Complete removal as a routine treatment for any cardiovascular implantable electronic device-associated infection. J Thorac Cardiovasc Surg; 2011;142(6):1482-1490

Popov AF, Schmitto JD, Jebran AF, Bireta C, Friedrich M, Rajaruthnam D, Coskun KO, Braeuer A, Hinz J, Tirilomis T, Schoendube FA. Treatment of gram-positive deep sternal wound infections in cardiac surgery-experiences with daptomycin. J Cardiothorac Surg; 2011;6:112

Rajab TK, Pozner CN, Conrad C, Cohn LH, Schmitto JD. Technique for Chest Compressions in Adult CPR. World J Emerg Surg; 2011;6(1):41

Redlich K, Khaladj N, Peterss S, Pichlmaier M, Shrestha M, Hoy L, Haverich A, Hagl C. Conventional aortic valve replacement in patients with concomitant coronary artery disease and previous coronary artery bypass grafting in the era of interventional approaches. Eur J Cardiothorac Surg; 2011;40(2):455-462

Rossenbach J, Mueller GA, Lange K, Armstrong VW, Schmitto JD, Hintze E, Helfmann J, Konstantinides S, Koziolek MJ. Lipid-apheresis improves microcirculation of the upper limbs. J Clin Apher; 2011;26(4):167-173

Salguero G, Sundarasetty BS, Borchers S, Wedekind D, Eiz-Vesper B, Velaga S, Jirmo A, Behrens G, Warnecke G, Knofel AK, Blasczyk R, Mischak-Weissinger EM, Ganser A, Stripecke R. Pre-conditioning therapy with lentivirally reprogrammed dendritic cells accelerates the homeostatic expansion of antigen-reactive human T cells in NOD. Rag1-/-.IL-2r(gamma)c-/- mice. Hum Gene Ther; 2011;20(10):1209-1224

Sarikouch S, Koerperich H, Boethig D, Peters B, Lotz J, Gutberlet M, Beerbaum P, Kuehne T. Reference values for atrial size and function in children and young adults by cardiac MR: a study of the German competence network congenital heart defects. J Magn Reson Imaging; 2011;33(5):1028-1039

Sarikouch S, Koerperich H, Dubowy KO, Boethig D, Boettler P, Mir TS, Peters B, Kuehne T, Beerbaum P, German Competence Network for Congenital Heart Defects Investigators. Impact of gender and age on cardiovascular function late after repair of tetralogy of Fallot: percentiles based on cardiac magnetic resonance. Circ Cardiovasc Imaging; 2011;4(6):703-711

Sarikouch S, Pichlmaier M, Haverich A. Langenbeck's Archives of Surgery supporting the 128th annual meeting of the German Society of Surgery in Munich, 3-6 May 2011. „Heilen zwischen Ratio und Humanitat". Langenbecks Arch Surg; 2011;396(4):415-416

Schilling T, Cebotari S, Tudorache I, Haverich A. Tissue Engineering von vaskularisiertem Myokardersatzgewebe. Biologische solide Matrizes als Substrat. Chirurg; 2011;82(4):319-324

Schmitto JD, Mohr FW, Cohn LH. Minimally invasive aortic valve replacement: how does this perform in high-risk patients? Curr Opin Cardiol; 2011;26(2):118-122

Schmitto JD, Mokashi SA, Cohn LH. Past, present, and future of minimally invasive mitral valve surgery. J Heart Valve Dis; 2011;20(5):493-498

Schmitto JD, Molitoris U, Haverich A, Strueber M. Implantation of a centrifugal pump as a left ventricular assist device through a novel, minimized approach: Upper hemisternotomy combined with anterolateral thoracotomy. J Thorac Cardiovasc Surg; 2012;143(2):511-513

Schotola H, Sossalla S, Rajab TK, Toischer K, Quintel M, Bauer M, Schmitto JD. Influence of mild metabolic acidosis on cardiac contractility and isoprenaline response in isolated ovine myocardium. Artif Organs; 2011;35(11):1065-1074

Sengpiel J, Fuehner T, Kugler C, Avsar M, Bodmann I, Boemke A, Simon A, Welte T, Gottlieb J. Use of telehealth technology for home spirometry after lung transplantation: a randomized controlled trial. Prog Transplant; 2010;20(4):310-317

Sharma AD, Narain N, Händel EM, Iken M, Singhal N, Cathomen T, Manns MP, Schöler HR, Ott M, Cantz T. MicroRNA-221 regulates FAS-induced fulminant liver failure. Hepatology; 2011;53(5):1651-1661

Shrestha M, Baraki H, Maeding I, Fitzner S, Sarikouch S, Khaladj N, Hagl C, Haverich A. Long-term results after aortic valve-sparing operation (David I). Eur J Cardiothorac Surg; 2012;41(1):56-61; discussion 61-62

Siltanen A, Kitabayashi K, Lakkisto P, Mäkelä J, Pätilä T, Ono M, Tikkanen I, Sawa Y, Kankuri E, Harjula A. hHGF overexpression in myoblast sheets enhances their angiogenic potential in rat chronic heart failure. PLoS One; 2011;6(4):e19161

Sohns C, Vollmann D, Luethje L, Dorenkamp M, Seegers J, Schmitto JD, Zabel M, Obenauer S. MDCT in the diagnostic algorithm in patients with symptomatic atrial fibrillation. World J Radiol; 2011;3(2):41-46

Solomon C, Budde U, Schneppenheim S, Czaja E, Hagl C, Schoechl H, von Depka M, Rahe-Meyer N. Acquired type 2A von Willebrand syndrome caused by aortic valve disease corrects during valve surgery. Br J Anaesth; 2011;106(4):494-500

Sossalla S, Schotola H, Schmitto J, Toischer K, Sohns C, Schwörer H, Hasenfuss G, Maier L, Schillinger W. Effects of different proton pump inhibitors on cardiac contractility in isolated human failing myocardium. J Cardiovasc Surg (Torino); 2011;52(3):437-444

Strueber M. Bridges to lung transplantation. Curr Opin Organ Transplant; 2011;16(5):458-461

Strueber M, O'Driscoll G, Jansz P, Khaghani A, Levy WC, Wieselthaler GM, HeartWare Investigators. Multicenter evaluation of an intrapericardial left ventricular assist system. J Am Coll Cardiol; 2011;57(12):1375-1382

Strueber M, Schmitto JD, Kutschka I, Haverich A. Placement of two implantable centrifugal pumps to serve as a total artificial heart after cardiectomy. J Thorac Cardiovasc Surg; 2012;143(2):507-509

Suneetha PV, Pischke S, Schlaphoff V, Grabowski J, Fytili P, Gronert AA, Bremer B, Markova A, Jaroszewicz J, Bara C, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H. HEV-specific T-cell responses are associated with control of HEV infection. Hepatology; 2012;55(3):695-708

Tchantchaleishvili V, Schmitto JD. Preparing a scientific manuscript in Linux: Today's possibilities and limitations. BMC Res Notes; 2011;4:434

Teebken OE, Bisdas T, Assadian O, Ricco JB. Recommendations for reporting treatment of aortic graft infections. Eur J Vasc Endovasc Surg; 2012;43(2):174-181

Terwel D, Löschmann YN, Schmidt HH, Schöler HR, Cantz T, Heneka MT. Neuroinflammatory and behavioural changes in the Atp7B mutant mouse model of Wilson's disease. J Neurochem; 2011;118(1):105-112

Tiemann U, Sgodda M, Warlich E, Ballmaier M, Schöler HR, Schambach A, Cantz T. Optimal reprogramming factor stoichiometry increases colony numbers and affects molecular characteristics of murine induced pluripotent stem cells. Cytometry A; 2011;79(6):426-435

Tirilomis T, Friedrich M, Coskun KO, Tempes T, Popov AF, Schmitto JD, Schoendube FA. Cardiopulmonary bypass and its direct effects on neonatal piglet kidney morphology. Artif Organs; 2011;35(11):1103-1105

Tirilomis T, Popov AF, Liakopoulos OJ, Schmitto JD, Bensch M, Steinke K, Coskun KO, Schoendube FA. Myocardial Contractility and Relaxation After Deep Hypothermic Circulatory Arrest in a Neonatal Piglet Model. Artif Organs; 2012;36(1):101-105

Valverde I, Parish V, Tzifa A, Head C, Sarikouch S, Greil G, Schaeffter T, Razavi R, Beerbaum P. Cardiovascular MR dobutamine stress in adult tetralogy of Fallot: disparity between CMR volumetry and flow for cardiovascular function. J Magn Reson Imaging; 2011;33(6):1341-1350

Warlich E, Kuehle J, Cantz T, Brugman MH, Maetzig T, Galla M, Filipczyk AA, Halle S, Klump H, Scholer HR, Baum C, Schroeder T, Schambach A. Lentiviral vector design and imaging approaches to visualize the early stages of cellular reprogramming. Mol Ther; 2011;19(4):782-789

Wilhelmi M, Giere B, Harder M. Interaction of Cells with Decellularized Biological Materials. Adv Biochem Eng Biotechnol; 2011;DOI:10.1007/10_2011_109

Wolf T, Oumeraci T, Gottlieb J, Pich A, Brors B, Eils R, Haverich A, Schlegelberger B, Welte T, Zapatka M, von Neuhoff N. Proteomic Bronchiolitis Obliterans Syndrome Risk Monitoring in Lung Transplant Recipients. Transplantation; 2011;92(4):477-485

Wu G, Liu N, Rittelmeyer I, Sharma AD, Sgodda M, Zaehres H, Bleidissel M, Greber B, Gentile L, Han DW, Rudolph C, Steinemann D, Schambach A, Ott M, Scholer HR, Cantz T. Generation of Healthy Mice from Gene-Corrected Disease-Specific Induced Pluripotent Stem Cells. PLoS Biol; 2011;9(7):e1001099

Wurm M, Gross B, Sgodda M, Ständker L, Müller T, Forssmann WG, Horn PA, Blasczyk R, Cantz T. Improved lentiviral gene transfer into

human embryonic stem cells grown in co-culture with murine feeder and stroma cells. Biol Chem; 2011;392(10):887-895

Zardo P, Zhang R, Wiegmann B, Haverich A, Fischer S. Biological materials for diaphragmatic repair: initial experiences with the PeriGuard Repair Patch(R). Thorac Cardiovasc Surg; 2011;59(1):40-44

Zhang R, Georgiou M, Gwinner W, Zardo P, Haverich A, Bara C. Early posttransplantation hemoglobin level corresponds with chronic renal dysfunction in heart transplant recipients. Transplant Proc; 2011;43(5):1939-1943

Zhang R, Teebken OE, Bisdas T, Haverich A, Pichlmaier M. Surgical outcome in patients with concomitant-infected abdominal aortic aneurysm and spondylitis. Vascular; 2011;19(1):34-41

Zhang R, Wiegmann B, Fischer S, Dickgreber NJ, Hagl C, Kruger M, Haverich A, Zardo P. Simultaneous Cardiac and Lung Surgery for Incidental Solitary Pulmonary Nodule: Learning from the Past. Thorac Cardiovasc Surg; 2011;DOI: 10.1055/s-0030-1271147

Zuckermann A, Wang SS, Ross H, Frigerio M, Eisen HJ, Bara C, Hoefer D, Cotrufo M, Dong G, Junge G, Keogh AM. Efficacy and Safety of Low-Dose Cyclosporine with Everolimus and Steroids in de novo heart Transplant Patients: A Multicentre, Randomized Trial. Journal of transplantation; 2011;Doi:10.1155/2011/535983

Zweigerdt R, Olmer R, Singh H, Haverich A, Martin U. Scalable expansion of human pluripotent stem cells in suspension culture. Nat Protoc; 2011;6(5):689-700

Übersichtsarbeiten

Fleissner F, Goerzig Y, Haverich A, Thum T. Microvesicles as Novel Biomarkers and Therapeutic Targets in Transplantation Medicine. Am J Transplant; 2012;12(2):289-297

Graf K, Ott E, Vonberg RP, Kuehn C, Schilling T, Haverich A, Chaberny IF. Surgical site infections-economic consequences for the health care system. Langenbecks Arch Surg; 2011;396(4):453-459

Hagl C, Schilling T, Khaladj N, Haverich A. Zwischen zwei Welten?: Der Chirurg in Klinik und Forschung. Z Herz-Thorax-Gefäßchir; 2011;25(1):45-50

Hilfiker A, Kasper C, Hass R, Haverich A. Mesenchymal stem cells and progenitor cells in connective tissue engineering and regenerative medicine: is there a future for transplantation? Langenbecks Arch Surg; 2011;396(4):489-497

Ius F, Hagl C, Haverich A, Pichlmaier M. Elephant trunk procedure 27 years after Borst: what remains and what is new? Eur J Cardiothorac Surg; 2011;40(1):1-11

Meyer A, Slaughter M. The total artificial heart. Panminerva Med; 2011;53(3):141-154

Schmitto JD, Mokashi SA, Lee LS, Popov AF, Coskun KO, Sossalla S, Sohns C, Bolman RM 3rd, Cohn LH, Chen FY. Large animal models of chronic heart failure (CHF). J Surg Res; 2011;166(1):131-137

Slaughter MS, Meyer AL, Birks EJ. Destination therapy with left ventricular assist devices: patient selection and outcomes. Curr Opin Cardiol; 2011;26(3):232-236

Sohns C, Sossalla S, Vollmann D, Luethje L, Seegers J, Schmitto JD, Zabel M, Obenauer S. Extra cardiac findings by 64-multidetector computed tomography in patients with symptomatic atrial fibrillation prior to pulmonal vein isolation. Int J Cardiovasc Imaging; 2011;27(1):127-134

Wohlsein P, Baumgartner W, Kreipe HH, Haverich A, Hori A, Stan AC. Übertragung von Tollwut durch Organtransplantation. Pathologe; 2011;32(5):406-410

Buchbeiträge, Monografien

Kugler C, Stiefel P, Russell CL. Patients' symptom experiences related to immunosuppression side-effects. In: Oppenheimer F[Hrsg.]: Compliance in solid organ transplantation. Barcelona: Permanyer Publications, 2011. S. 15-33 (International Transplantation Updates)

Strüber M. Lungentransplantation. In: Breidenbach T, Banas B[Hrsg.]: Organspende und Transplantationsmedizin XXS pocket. 1. Aufl.Grünwald: Börm Brückmeier, 2011. S. 116-119

Abstracts

2011 wurden 156 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Böthig, Dietmar (PD Dr. med. M.Sc.): Die Implantation klappentragender Conduits als Pulmonalarterienersatz.

Sarikouch, Samir (PD Dr. med.): Grundlagen zum Einsatz der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern.

Promotionen

Bagaev, Erik (Dr. med.): Klinischer Einsatz eines Koronaranastomosenkopplers für die operative Myokardrevaskularisation.

Dehn, Imke Kerstin (Dr. med.): Präklinische Prädiktoren für das Überleben von Patienten mit akuter Aortendissektion Typ A: eine retrospektive Studie.

Derks, Mareike (Dr. rer. nat.): Cartilage tissue engineering for stabilizing purposes of a bioartificial trachea.

Ernst, Franziska Carolin (Dr. med.): Klappenfunktion von bovinen Jugularvenen-Conduits bei 20 Kindern unter ergometrischer Belastung: Untersuchungen mit MRT und Echokardiographie.

Ismail, Issam (Dr. med.): Aortic root surgery in combination with hypothermic circulatory arrest: preserve or replace the aortic valve in the context of postoperative neurological outcome? a case match comparison.

Könneker, Sören (Dr. med.): Generierung und präklinische Evaluation eines bioartifiziellen, autologisierten Blutgefäßes zur prospektiven Anwendung als Hämodialyse-Shunt.

Loya, Komal (Dr. rer. nat.): Alternative pluripotent stem cells as a source of hepatic cells.

Ono, Masamichi (Dr. med.): Clinical outcome of patients 20 years after Fontan operation: effect of fenestration on late morbidity.

Struckmann, Folkart (Dr. med.): Prädiktion unerwünschter postoperativer Ereignisse und der Intensivliegezeit in der Aorten- und Mitralklappenchirurgie.

Thies, Arne (Dr. med.): Langzeitergebnisse nach atrialer und arterieller Umkehroperation bei Patienten mit d-Transposition der großen Arterien.

Wiegmann, Bettina Pamela (Dr. med.): Biological materials in chest wall reconstruction: initial experience with the Peri-Guard Repair Patch.

Stipendien

Asch, Silke (cand. med.): Entwicklung eines funktionellen bioartifiziellen Myokardersatzes zur Restoration von Myokardinfarkten im Rattenmodel, Stipendium über das StrucMed Programm, 08/2011 bis 05/2012.

Bakar, Mine (M.Sc.): Electrophysiological properties of transplantable stem cell-derived artificial cardiac tissue allowing efficient coupling to the host myocardium, Stipendium über PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2010 bis 03/2012.

Bobylev, Dmitry (Dr.): Stipendiat der European Association for Cardio-thoracic Surgery, 01/2010 bis 04/2011.

Dahlmann, Julia (M.Sc.): Development of Biocompatible Matrices for the Generation of Surgically Implantable Bioartificial Cardiac Tissue for Reconstructive Therapy, Stipendium über PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2008 bis 06/2012.

Derks, Mareike (Dipl. Biol.): Cartilage Tissue Engineering for Stabilizing Purposes of a Bio-Artificial Trachea, Stipendium über PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2007-06/2011.

Haller, Ralf (M.Sc.): Differentiation of human pluripotent stem cells into alveolar epithelial cells, Stipendium über PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2010 bis 09/2012.

Jara-Avaca, Monica (Dipl. Biol.): Comparative Characterisation of the Cardiogenic Differentiation Potential of Individual Murine induced Pluripotent Stem (iPS) Cell Clones, Stipendium über PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2008 bis 09/2012.

Katsirntaki, Katherina (Dipl. Biol.): Die Differenzierung von murinen embryonalen Stammzellen und induziert pluripotenten Stammzellen in Zellen des Bronchialepithels, Stipendium HTTG intern, 09/2008-09/2012.

Kempf, Henning (M.Sc.): Improving cardiomyogenic differentiation of human pluripotent stem cells (hPSC) by the application of small molecules, Stipendium über PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2010 bis 09/2012.

Manikowski, Dominique (M.Sc.): Development of a vascularized myocardial construct for restoration of cardiac muscle, Stipendium HTTG intern, 10/2011 bis 10/2014.

Merkert, Sylvia (M.Sc.): Generation and Characterization of Patient-Specific iPS Cells, Stipendium über PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2008 bis 09/2012.

Müller, Susann (Dipl. Biochem.): Identification of cardiogenic factors in a Rhesus monkey embryonic stem cell model, Stipendium über MD/PhD-Programm Mol Med, 10/2007 bis 09/2012.

Osetek, Katarzyna (M. Sc.): Induction of pluripotent stem cells from young versus aged somatic cells: differences in reprogramming rates, karyotypic abnormalities and frequency of accumulated mutations, Stipendium über PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2010 bis 09/2012.

Ramm, Robert (Dr. rer.nat.): Development of antigen reduced xenogeneic heart valve matrices for tissue engineering purposes, Stipendium über PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2010 bis 03/2012.

Radu, Olga (MD): Stipendium über Cortiss GmbH, 03/2010 bis 02/2011.

Roa Lara, Angelica (M.Sc.): Generation of Surgically Implantable Bioartificial Cardiac Tissue for Reconstructive Therapy Based on Stem Cells, Stipendium über PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2007 bis 06/2012.

Rotärmel, Alexander (cand. med.): Evaluation of iPS-cell derived cardiomyocytes as a potential cell source for cardiomyoplasty after myocardial ischemia in mice, Stipendium über das StrucMed Programm, 08/2011 bis 05/2012.

Schmeckebier, Sabrina (Dipl. Biol.): 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, Stipendium über PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2007 bis 09/2012.

Vukadinovic, Zlata (Arzt): Generation of Bioartificial Heart Tissue for Reconstructive Surgery by Methods of Tissue Engineering, Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD), 01/2011 bis 01/2012.

Zwirner, Ulrich (cand. med.): Optimierung der Endothelialisierung polymerer Gasaustausch-Hohlfasermembranen und Analyse der Membranbesiedlung unter dynamischen Bedingungen, Stipendium über das StrucMed Programm, 07/2010 bis 04/2011.

Wissenschaftspreise

Beckmann, Erik (Dr. med.): Preis anlässlich der Prämierung herausragender Dissertationen im Rahmen des universitären Programms „Pro Geistes- und Sozialwissenschaften", Johannes Gutenberg Universität, Mainz.

Bisdas, Theodosios (Dr. med.): Reisestipendium der Ernst-Jaeger Gesellschaft für Gefäßchirurgie e.V. Berlin, Abteilung für Gefäßchirurgie, Klinik für Chirurgie, Mount Sinai School of Medicine, NY, USA; Julius-Springer' Preis für Gefäßmedizin, Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin, Erlangen, Deutschland; 1st Prize for Scientific Sessions für die Arbeit 'Prevention of vascular graft infections with antibiotic graft impregnation prior to implantation: in vitro comparison between daptomycin, rifampin and nebacetin', European Society of Vascular Surgery, Athen, Griechenland.

Schmitto, Jan D. (Dr. med.): President's Award Cardiac, International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS), Washington D.C.

Teebken, Omke (Prof. Dr. med.): Rudolf Stich-Preis der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie „Preclinical development of tissue engineered vein valves and venous substitutes using re-endothelialised human vein matrix". 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Stuttgart.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Aper, Thomas (Dr. med.): Reviewer: Circulation, Tissue Engineering, Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie, Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Viszeralchirurgie.

Bara, Christoph (PD Dr. med.): Reviewer: American Journal of Cardiology, International Journal of Cardiology, Artificial Organs, American Journal of Transplantation, Journal of Heart and Lung Transplantation; Mitglied der DSMBs (Data Safety Monitoring Board) - Herakles-Studie und Senator-Studie; Mitglied der Steering Commitees (Mandela und Cargo II); Mitglied der TF Transplantatvasculopathie der AG Thorakale Organtransplantation der Dt. Ges. f. Kardiologie; Gutachter für IFB-Tx.

Bisdas, Theodosios (Dr. med.): Reviewer: European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, VASA, Annals of Thoracic Surgery, Journal of Cardiovascular Surgery, Radiological Research and Practice, BMC Surgery, European Journal of Cardiothoracic Surgery; Mitglied der European Society of Vascular Surgery, Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin, Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Griechische Gesellschaft für Vaskuläre und Endovaskuläre Chirurgie, International Society for Vascular Surgery, International Society for Laparoscopic and Minimally Invasive Surgery, Nationaler Vertreter der Deutschen Assistenzärzte für Vaskuläre und Endovaskuläre Chirurgie in European Society for Vascular Trainees.

Böthig, Dietmar (Dr. med.): Reviewer: European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, The Thoracic and Cardiovascular Surgeon, European Heart Journal, Mitglied in der Arbeitsgruppe „Chirurgie angeborener Herzfehler" in der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie.

Breymann, Thomas (Dr. med.): Reviewer: European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, The Thoracic and Cardiovascular Surgeon, European Heart Journal, Mitglied in der Arbeitsgruppe „Chirurgie angeborener Herzfehler" in der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie.

Cebotari, Serghei (Dr. med.): Rewiever: Circulation, European Journal of Cardiothoracic Surgery, Acta Biomaterialia, Regenerative Medicine, Cardiovascular Research, Future Cardiology, Materials Sciences and Applications.

Gruh, Ina (Dr. rer. nat.): Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

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.): Präsidentschaft Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Vize- Präsident der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie; Mitglied der Senatskommission „Klinische Forschung" der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Mitglied der Kommission für Stammzellforschung der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Mitglied im Hochschulrat 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.): Reviewer: Tissue Engineering.

Hilfiker, Andres (Dr. phil.): Reviewer: DFG, Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine, Tissue Engineering, Journal of thoracic and cardiovascular surgery, European journal of cardiothoracic surgery, Basic Research in Cardiology.

Khaladj, Nawid (PD Dr. med.): Reviewer: European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, Asian Cardiovascular & Thoracic Annals.

Kugler, Christiane (Prof. Dr. rer. biol. hum.): Reviewer: Transplantation, Journal of Psychosomatic Research, British Medical Journal, Journal of Heart and Lung Transplantation, Editorial Board Member und Reviewer: Progress in Transplantation, ITNS Board of Directors (elected board position, President).

Loos, Anneke (Dr. rer. nat.): DIN-Experte in den ISO Arbeitsgruppen TC150 SC7 WG2 und TC194 WG17.

Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.): Reviewer: Association Francaise contre les Myopathies, DFG, FWF Österreich, GIF, Herzstiftung, Langenbecks Archives Surgery, Medical Research Council, Schweizerischer Nationalfond, American Journal of Physiology, Biotechniques, Cell Research, BMC Developmental Biology, Circulation, Cloning and Stem Cells, Developmental Dynamics, Differentiation, Human Immunology, Journal of Cellular and Molecular Cardiology, Journal of Cellular and Molecular Medicine, Journal of Endocrinology, Nature Biotechnology, Journal of General Virology, Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Molecular Reproduction and

Development, Nature Communications, Naturwissenschaften, Stem Cell Research, Stem Cells, Stem Cells and Development, Thoracic and Cardiovascular Surgery, Thoracic and Cardiovascular Surgeon, Tissue Engineering; Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Stammzellforschung, International Stem Cell Society, Italian Stem Cell Research Society, The New York Academy of Sciences, Europäische Akademie zur Erforschung von Folgen wissenschaftlich-technischer Entwicklungen Bad Neuenahr-Ahrweiler, Beirat der Deutschen Gesellschaft für Stammzellforschung (GSZ), Editorial Board des „World Journal of Stem Cells", Ehrenmitglied der Italienischen Gesellschaft für Stammzellforschung (SCR Italy), Vizepräsident der Arbeitsgruppe Regenerative Medizin der „European Technology Platform Nanomedicine" (ETPN).

Ono, Masamichi (Dr. med.): Mitgliedschaft: Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Reviewer: European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.

Sarikouch, Samir (PD 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, 2. Kongress-Sekretär für den 128. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie; Reviewer: Circulation, JACC, Heart, Cardiology in the Young, Journal of Heart Valve Disease, Journal of Magnetic Resonance Imaging, International Journal of Cardiovascular Imaging, European Radiology, Saudi Medical Journal, Wiener Klinische Wochenschrift.

Schmitto, Jan D. (Dr. med.): Member of the Editorial Board of World Journal of Transplantation, Jourrnal of Cardiovascular Disease Research, World Journal of Anesthesiology; Reviewer: American Society for Artificial Internal Organs (ASAIO) Journal, International Journal of Artificial Organs, Artificial Organs, Journal of Pathology, Journal of Cardiovascular Surgery (Torino), Journal of Cardiothoracic Surgery, Open Journal of Cardiovascular Surgery, Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory & Pulmonary Medicine, Clinical Medicine: Cardiology, Clinical Medicine Reviews in Vascular Health, Clinical Medicine Reviews in Cardiology, Minerva Anestesiologica, Journal of Cardiovascular Disease Research, Coronary Artery Disease, Interactive Cardio-Vascular and Thoracic Surgery, European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.

Shrestha, Malakh (PD Dr. med.): Reviewer: European Journal of cardio-thoracic Surgery (EJCTS), Journal of Heart Valve Disease (JHVD).

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 Cardiothoracic Surgery, European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery, Journal of Materials Science, Materials in Medicine (JMSM), The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, VASA; Editor: VASA - Europeran 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 (Dr. med.): Reviewer: American Society for Artificial Internal Organs Journal, EACTS Journal, Mitglied im Wahlausschuss des IFB-Tx.

Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.): Reviewer: JAMA, Am Journal of Kidney Disease, Annals of Thoracic Surgery, Journal of Vascular Research, EJCTS, DFG, Future Medicine, EJVES, TERM, Journal of Zhejiang University-Science B, Tissue Engineering; Editorial Board Member: Case Reports in Vascular Medicine.

Zhang, Ruoyu (Dr. med.): Reviewer: Annuals of Thoracic Surgery (ATS), Journal of Cardiovascular Disease Research (JCDR), Open Journal of Cardiovascular Surgery, Journal of Cardiothoracic Surgery (JCS), Critical Care, Gene.

Patente

Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Mauritz, Christina (Dr. med. vet.): EU application no. 11000958.6 - 2401: Novel method for the production of differentiated respiratory epithelial cells.

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 weiterhin in mehreren Forschungsbereichen ausgewiesen. Von zentralem Interesse ist die Immunantwort des Neu- und Frühgeborenen auf chirurgischen Stress und Infektionen mit dem Ziel, Operationen möglichst schonend und verträglich stattfinden zu lassen. Deshalb gehört zu diesem Forschungsbereich auch die Entwicklung neuer operativer Verfahren. Des Weiteren betreffen Forschungsprojekte besonders die Klärung der Ätiologie, Prävention und Therapie der Gallengangatresie.

Folgende Forschungsschwerpunkte sind etabliert:

1. Immunreaktion des Neugeborenen mit besonderem Fokus auf Makrophagen. Neben der Charakterisierung der Besonderheiten von Immunzellen bei Neugeborenen erfolgen Untersuchungen zum Transfer und zur Funktionsmodulation von Makrophagen.
2. Rolle des Kindlin-1 (KIND1) Gens bei Nekrotisierender Enterocolitis (NEC) in Neonaten und Kindlin-1+/- knockout Mäusen. Sequenzierung der 15 Exone des Kindlin-1 Gens bei Patienten mit NEC.
3. Immunologische Aspekte der Gallengangatresie im Hinblick auf eine virale aund autoimmunologische Genese. Europäische Zentrale für Gallengangatresie (Europäisches Register EBAR).
4. Minimal invasive Verfahren für Neugeborene und Kleinkinder. Mit den Entwicklungen sind Untersuchungen zur Modulation der pathophysiologischen Reaktionen des kindlichen Organismus verbunden.
5. Entwicklung von Parametern der Qualitätskontrolle für Fast-Track-Konzepte. Dies erfolgt gemeinsam mit mehreren Krankenkassen.
6. Tissue Engineering zur Züchtung von Ösophagusgewebe. Besonderheit dieses Projekts ist die Etablierung einer gefäßperfundierten Matrix am Rattenmodell.
7. Einfluss Umweltfaktoren und Organisationsmaßnahmen im Operationssaal auf die Performance von Chirurgen.

Neben diesen Forschungsschwerpunkten erfolgen klinische Studien.

Forschungsprojekte

Störungen der mikrovaskulären Architektur in der Pathogenese der experimentellen Gallengangatresie.

Die Ätiologie der Gallengangatresie (biliary atresia, BA), einer seltenen Erkrankung (1:18000 Geburten) des Neugeborenenalters bleibt ungeklärt. Trotz ihrer niedrigen Inzidenz, ist die BA der häufigste Grund für eine Lebertransplantation im frühen Kindesalter. Die einzige therapeutische Option besteht derzeitig in einer Galleableitungs-Operation, der s.g. Hepatoporto-Enterostomie nach Kasai, wobei jedoch eine langfristige Erhaltung der Leberfunktion nur in 20% der erkrankten Kinder erreicht werden kann. Klinische und experimentelle Daten suggerieren, dass eine TH1 gewichtete Entzündungsreaktion für das Fortschreiten der Erkrankung verantwortlich ist. Dennoch bleibt unklar inwieweit die beobachteten Veränderungen Ursache oder Folge der durch die fibrotischen Obstruktion der Gallengänge ausgelösten Cholestase sind. Diese Obstruktion tritt im initialen Krankheitsverlauf vor allem in den extrahepatischen

Gallengängen auf. Daher kann häufig durch die Kasai-Operation ein passagerer Galleabfluss erreicht werden. Die Fibrosierung der extrahepatischen Gallengänge ist ein Phänomen, das als chirurgische Komplikation als Folge lokaler Ischämie gefürchtet ist.

Die Hypothese dieses Forschungsprojekts ist, dass Veränderungen der mikrovaskulären Gefäßstrukturen im Bereich der extrahepatischen Gallengänge zur Entstehung der Gallengangatresie beitragen.

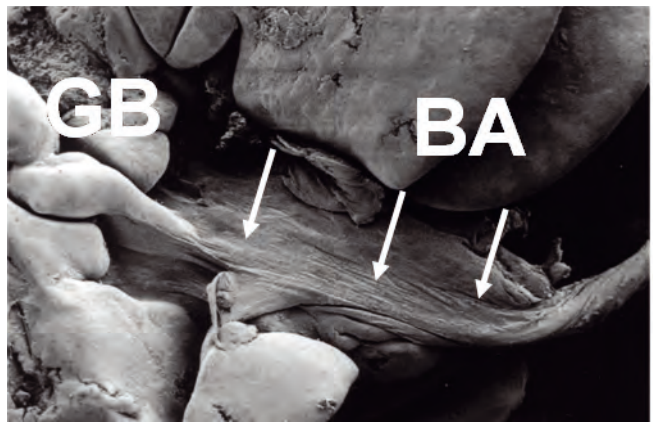


Abb. 1: Rasterelektronenmikroskopische Darstellung der durch die postpartale Infektion mit RRV-Virus ausgelöste experimentelle Gallengangatresie in Mäusen.

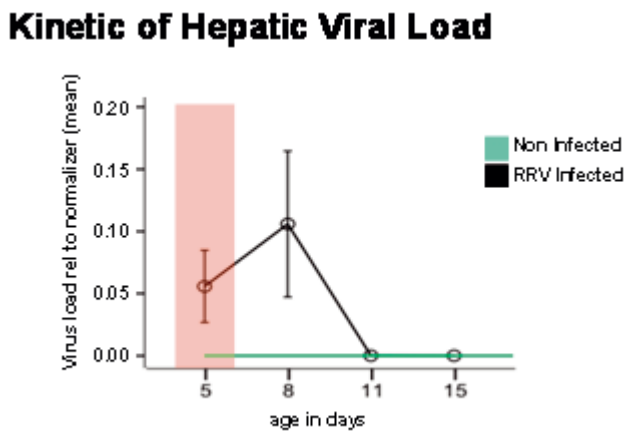


Abb. 2: NAchweis von Viruseplikation in Lebergewebe von Mäusen nach postpartaler Infektion mit RRV.

Die Erforschung dieser Fragestellung erfolgt an einem etablierten Mausmodell der BA: Neugeborene Balb/c-Mäuse werden innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt mit Rhesus Rotavirus (RRV) infiziert. Nach dieser Infektion entwickeln die Tiere innerhalb von 4 bis 7 Tagen kinische Zeichen einer Cholestase und innerhalb von 7-14 Tagen das Vollbild einer Gallengangatresie (Abb. 1), die mikroskopisch gesichert werden kann. Um den Krankheitsverlauf und den viralen Befall der Tiere zu dokumentieren wurden Tiere 5, 8, 11 und 15d nach postpartaler Infektion mit RRV (Induktion der BA) getötet und der virale Befall der Leber mittels real-time PCR untersucht (Abb. 2). Hierbei zeigte sich ein Maximum der viralen Aktivität ca. 8d nach der Geburt mit weitgehender Viruselimination bereits am 11. Lebenstag. Zur Untersuchung der mikrovaskulären Strukturen etablierten wir in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Timmermanns (Universität Antwerpen, Belgien) eine whole-mount Färbetechnik der extrahepatischen Gallengänge, die eine 3D Rekonstruktion und geblindete Bewertung ermöglichte. Nach Färbung der Endothelzellen (CD31) zeigte sich eine zunehmende Rarefizierung der Kapillaren beginnend von Tag 4 (Abb.3), also zu einem Zeitpunkt in dem die Atresie der Gallengänge noch nicht voll ausgeprägt ist. Die geblindete Auswertung dokumentierte die gestörte Kapillarstruktur in Tieren nach RRV Infektion, also Induktion der BA, verglichen mit unbehandelten Tieren. Nach Doppelfärbung für RRV-Kaspid (VP6) zeigte sich, dass die Veränderung des Kapillarnetzes nicht direkt durch Virusbefall induziert werden,

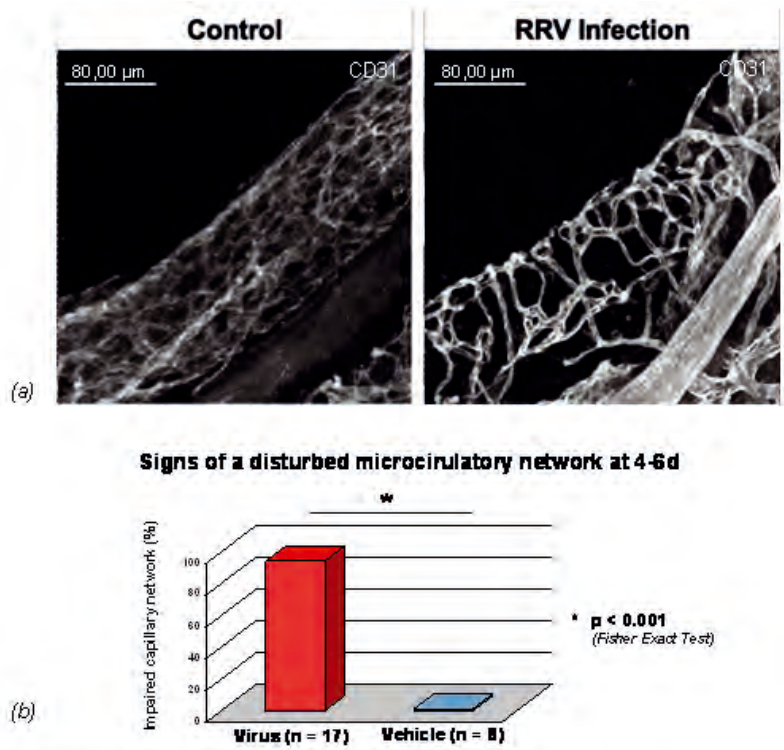


Abbildung 3
Schädigung des kapillären Netzwerkes im Bereich der extrahepatischen Gallengänge nach postopartaler RRV-Infektion. In infizierten Mäusen zeigt sich bereits am 4. Tag eine deutliche Rarifizierung der Kapillaren.
(a) *whole mount* Präparat mit Färbung von Endothelzellen (CD31)
(b) Geblindete Auswertung der einzelnen Präparate. Es zeigt sich eine signifikante Schädigung des Kapillarnetzes.

Abb. 3:

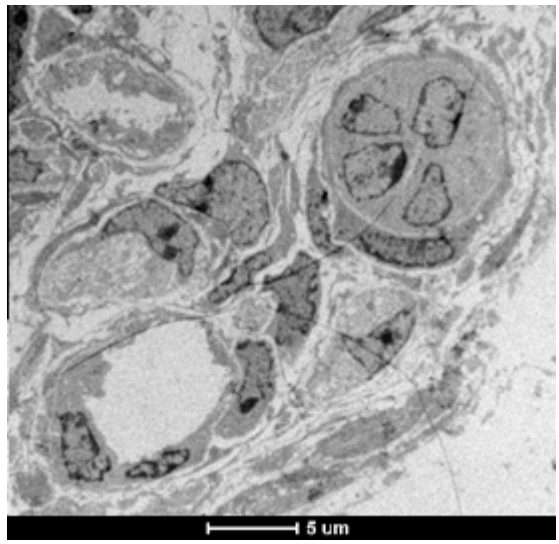


Abb. 4: Elektronenmikroskopische Darstellung der Kapillarstruktur in Mäsuen nach postpartaler Injektion von RRV. Im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen (nicht gezeigt), kann man in einzelnen Kapillaren eine deutliche Schwellung der Endothelzellen nachweisen, die zu einer Einengung, bis hin zur Unterbrechung des Kapillarlumens führt (Pfeil).

da sich der Virus nur im Bereich des Gallengangslumens nachweisen lässt (Abb. 4). Als nächster Schritt erfolgte eine elektronenmikroskopische Untersuchung des kapillären Endothels im Bereich der extrahepatischen Gallengänge. Hier konnten wir in Tieren nach der Induktion der Gallengangatresie entzündliche Veränderungen nachweisen. Insbesondere eine deutliche Schwellung der Endothelzellen mit einer daraus resultierenden Verengung des Lumens, aber auch eine gesteigerte Aggregation von Leukozyten. Diese Veränderungen sind charakteristisch für eine entzündliche Schädigung des Kapillarsystems, wahrscheinlich die Ursache der Rarefizierung der Kapillaren. Eine fokale Störung der nutritiven Gewebsperfusion und daraus resultierend ischämische Gewebsschädigung scheint zur Entwicklung der fibrotischen Obstruktion der extrahepatischen Gallengänge beizutragen. Dieser Mechanismus könnte ein potentieller Ansatz für die Entwicklung neuer Therapien darstellen.

■ Projektleitung: Petersen, Claus (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Timmermans, JP (MSc, PhD, Dr. h.c.), Laboratory of Cell Biology & Histology/Core Facility Biomedical Microscopic Imaging, Universität Antwerpen; Förderung: Appenroth Stiftung

Weitere Forschungsprojekte

Charakterisierung der altersabhängigen Funktionen der Peritonealmakrophagen bei neonatalen und adulten Mäusen und Makrophagentransfer.

■ Projektleitung: Kuebler, Joachim F. (Dr. med.); Kooperationspartner: Henning, Christian (Dr. med.), Hansen, Gesine (Prof.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie/MHH; Förderung: DFG

Rolle des Kindlin-1 (KIND1) Gens bei Nekrotisierender Enterocolitis (NEC).

■ Projektleitung: Lacher, Martin (Dr. med.); Förderung: DFG

Eignung von Fast-track Elementen in der Kinderchirurgie / Qualitätssicherung

- Projektleitung: Ure, Benno M. (Prof. Dr. med.); Förderung: DKV

Immunologische Aspekte der Gallengangatresie

- Projektleitung: Petersen, Claus (Prof. Dr. med.); Förderung: Appenroth Stiftung

Tissue Engineering zum Ösophagusersatz: Gefäßperfundierte Modelle

- Projektleitung: Hofmann, Alejandro; Kooperationspartner: Hilfiker, Andres (Dr. rer. nat.); Förderung: TUI-Stiftung

Originalpublikationen

Bataineh ZA, Zoeller C, Dingemann C, Osthaus A, Suempelmann R, Ure B. Our Experience with Single Lung Ventilation in Thoracoscopic Paediatric Surgery. Eur J Pediatr Surg 2011;DOI: 10.1055/s-0031-1285920

Berger M, Goedeke J, Hubertus J, Muensterer O, Ring-Mrozik E, Schweinitz DV, Lacher M. Physiological Impact of Pneumoperitoneum on Gastric Mucosal CO(2) Pressure During Laparoscopic Versus Open Appendectomy in Children. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2012;22(1):107-112

Decker S, Engelmann C, Krettek C, Müller CW. Traumatic abdominal wall hernia after blunt abdominal trauma caused by a handlebar in children: A well-visualized case report. Surgery 2011;DOI: 10.1016/j.surg.2011.02.020

Dingemann C, Linderkamp C, Weidemann J, Bataineh ZA, Ure B, Nustede R. Thoracic Wall Reconstruction for Primary Malignancies in Children: Short- and Long-term Results. Eur J Pediatr Surg 2011;DOI: 10.1055/s-0031-1285873

Dingemann J, Dingemann C, Ure B. Failure to report ethical approval and informed consent in paediatric surgical publications. Eur J Pediatr Surg 2011;21(4):215-219

Krickhahn A, Petersen C, Ure B. Transvesical resection of a mucocele after laparoscopically assisted anorectal pull-through for imperforate anus with rectobulbar urethral fistula. J Pediatr Surg 2011;46(1):e29-31

Metzelder ML, Schober T, Grigull L, Klein C, Kuebler JF, Ure BM, Maecker-Kolhoff B. The Role of Laparoscopic Techniques in Children with Suspected Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2011;21(8):676-770

Reismann M, Arar M, Hofmann A, Schukfeh N, Ure B. Feasibility of Fast-Track Elements in Pediatric Surgery. Eur J Pediatr Surg 2011;DOI: 10.1055/s-0031-1284422

Reismann M, Gossner J, Glueer S, Schwerk N, Ure BM, Metzelder ML. Thoracoscopic resection of congenital pulmonary malformations in infants: is the feasibility related to the size of the lesion? World J Pediatr 2011;DOI: 10.1007/s12519-011-0283-7

Ure BM, Kuebler JF, Schukfeh N, Engelmann C, Dingemann J, Petersen C. Survival with the native liver after laparoscopic versus conventional kasai portoenterostomy in infants with biliary atresia: a prospective trial. Ann Surg 2011;253(4):826-830

Witt L, Osthaus WA, Schröder T, Teich N, Dingemann C, Kübler J, Böthig D, Sümpelmann R. Single-lung ventilation with carbon dioxide hemipneumothorax: hemodynamic and respiratory effects in piglets. Paediatr Anaesth 2011;DOI: 10.1111/j.1460-9592.2011.03766.x

Zoeller C, Lau E, Koeditz H, Ure B. Thoracoscopic lung biopsy during venovenous extracorporeal membrane oxygenation in childhood. Eur J Pediatr Surg 2011;21(4):274-275

Übersichtsarbeiten

Dingemann C, Ure BM. Gastrointestinale Atresien. Monatsschr Kinderheilkd 2011;159:1213-1220

Dingemann J, Kuebler JF, Ure BM. Laparoscopic and computer-assisted surgery in children. Scand J Surg 2011;100(4):236-242

Kuebler JF, Ure BM. Minimally invasive surgery in the neonate. Semin Fetal Neonatal Med 2011;16(3):151-156

Petersen Und C, Ure BM. Zystische Erkrankungen der Leber und Gallenwege des Neugeborenen. Chirurgische Praxis 2011;73(1):71-77

Buchbeiträge, Monografien

Metzelder ML, Ure BM. Lobectomie polmonari. In: Esposito C, Hollands C, Lima M, Settimi A, Valla JS[Hrsg.]: Videochiurgia pediatrica: Principi di tecnica in laparoscopia, toracoscopia e retroperitoneoscopia pediatrica. Milano: Springer, 2011. S. 457-466

Puri P, Dingemann J. Pulmonary Air Leaks. In: Puri P[Hrsg.]: Newborn Surgery. 3. ed.London: Hodder Arnold, 2011.

Abstracts

2011 wurden 21 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Leonhardt, Johannes (PD Dr. med.): Zur Pathogenese der Gallengangatresie: Gen-Expressions-Analysen im Mausmodell.

Promotionen

Lawal, Taiwo Akeem (Dr. med.): Thoracoscopy versus thoracotomy improves midterm musculoskeletal status and cosmesis in infants and children.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Ure, Benno M. (Prof. Dr. med.): European Journal of Pediatric Surgery: Editor in Chief; 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 policy committee.

Petersen, Claus (Prof. Dr. med.): European Biliary Atresia Registry: Head of the program.

Kuebler, Joachim F. (Dr. med.): European Biliary Atresia Registry: Head of the program, Member of Networking Office.

Patente

Kuebler, Joachim F. (Dr. med.): Portsystem zur narbenlosen Operation bei Kindern.

Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie

Direktor: Prof. Dr. Peter Vogt

Tel.: 0511/532-8860 • E-Mail: phw@mh-hannover.de • www.mhh-phw.de

Forschungsprofil

Im Labor für Regenerationsbiologie in der Plastischen Chirurgie liegt der Schwerpunkt auf der Entwicklung von Strategien zur Förderung der Regenerationskapazität und der Optimierung von Heilungsprozessen, z. B. durch Tissue engineering und Zelltransplantationen.

So werden translational klinisch -experimentell Möglichkeiten und Grenzen der autologen Fetttransplantation und die Verwendung von Stammzell-angereicherten Fettinjektionen untersucht. Es konnte durch Transplantation autologen Fetts eine Labia Majus Augmentation nach vorliegender Resektion wegen Morbus Bowen erreicht werden. In anderen Fällen ließen sich Strahlenfolgen mit diesem Verfahren erfolgreich behandeln sowie Defektzustände nach Brustkrebs rekonstruieren.

Als weitere innovative Methode wurde die Kombination von artifizieller Lederhaut (Matriderm®) und autologer Haut zur Deckung von deperiostierten Knochen und offen liegenden Sehnen in ein- und zweizeitigem Vorgehen etabliert.

Die Bedeutung eines suffizienten Gefäßsystems für Heilungsprozesse ist ein wichtiger thematischer Schwerpunkt der klinischen Forschung. Es konnte gezeigt werden, dass Perfusionsstörungen eine Prädisposition für Weichgewebskomplikationen nach totaler Kniearthroplastik darstellen. Durch Laser-Doppler und photospektrometrische Messmethoden wurden die klinischen Effekte einer intermittierenden ischämischen Präkonditionierung untersucht. Es wurde auf die Bedeutung postoperativer Analysen des Gangbildes von Patienten mit rekonstruktiven Eingriffen, die gewichtstragende Partien des Fußes betreffen, hingewiesen, um eine Optimierung der Rehabilitation unter Vermeidung von Ulzerationen zu erzielen.

Ein weiterer Schwerpunkt in der biomedizinischen Forschung beinhaltet die Nutzung von Spinnenseide, die durch eigens entwickelte Technologie direkt den Tieren der Gattung Nephila spec. entnommen wird. Als wichtiges Ergebnis konnte gezeigt werden, dass Spinnenseidenkonstrukte die axonale Regeneration sowie die Remyelinisierung nach 6 cm langen Defekten des N. tibialis fördern. Außerdem wurde die Spinnenseide kreuzgewebt, um ein zweischichtiges Hautmodell zu entwickeln, und in Kooperation mit dem Institut für Technische Chemie der Universität Hannover zu Nahtmaterial geschlagen.

Durch das Ambystoma Bioregeneration Center der Klinik wurde die Bedeutung der epidermalen Lipoxygenase AmbLOXe für die Gliedmaßenregeneration weiter charakterisiert und durch Übertragung des Yeast Two Hybrid Systems auf das Regenerationsgewebe des Axolotls die Rolle des Transkriptionsrepressors Msx1 über Darstellung seiner Interaktionspartner evaluiert.

Im Rahmen des Transregio 37 Projekts C2 sollte die mechanische Belastung von ASC durch lasergesinterte Nitinolelemente mit Formgedächtniseffekt eine osteogene Differenzierung auslösen. Um ein gerichtetes und effizientes Zellwachstum zu ermöglichen wurde zusätzlich eine Beschichtung mit Nickel-Titan Nanopartikeln entwickelt, die sich als adhäsionsfördernd und unschädlich für Stammzellen und Makrophagen erwies.

Durch eine Inhibition der Expression des antiapoptotischen Proteins Lifeguard konnte eine Sensibilisierung von Tumorzelllinien gegenüber der Apoptoseinduktion durch das Alkylphospholipid Perifosine erreicht werden. In einem weiteren Ansatz wurde verfolgt, in wie weit sich T-Zellen, modellhaft untersucht an der Jurkat T Zelllinie, vor der FasL-abhängigen Zelltodinduktion durch Tumor-Counterattack schützen können.

Forschungsprojekte

Laserinduzierter Vorwärtstransfer (LIFT) von Biomaterialien zur Herstellung von Hautersatz für Verbrennungspatienten

Im Bereich des Tissue Engineerings ist die Herstellung von dreidimensionalen (3D) Geweben für verschiedene Applikationen immer noch ein Herausforderung. Unser Ziel ist die Herstellung eines Hautäquivalentes, welches der natürlichen Haut möglichst nahe kommt. Gerade in der Verbrennungsmedizin führen großflächige und tiefe Verbrennungen häufig zu Problemen. Die Therapie mit Spalthaut und autologen Keratinozyten ist jedoch oft nicht ausreichend und aufgrund hoher Infektionsraten, begrenzter Verfügbarkeit / Verwendbarkeit von Spalthaut und autologen Keratinozyten nicht zufriedenstellend. Ebenfalls ist keiner der vorhandenen Hautersatzmöglichkeiten bis jetzt vom funktionalen bzw. ästhetischen Standpunkt her vollständig suffizient. Tissue Engineering von Hauttransplantaten, und anderen Organen erscheint daher viel versprechend. Ziel ist ein 3D-Konstrukt mit suffizientem Gefäßnetz und matrixproduzierenden, dermalen Fibroblasten sowie einer verhornenden Epidermis, ggf. ergänzt durch Melanozyten, Haarfollikel- und Schweißdrüsenzellen.

Das präzise Anordnen vitaler Zellen und kleiner Volumina funktionellen biologischen Materials ist für medizinische Anwendungen zunehmend von Bedeutung. In der letzten Dekade wurden hierfür verschiedene Techniken entwickelt. Am weitesten verbreitet und teilweise kommerziell erhältlich sind Systeme, die auf der Technik von Tintenstrahldruckern basieren. (Deshalb wird auch bei allen Techniken allgemein vom „Zellen drucken" gesprochen.) So wurden bereits E. coli Bakterien, DNA Arrays, Proteinmuster und vitale Zellen gedruckt. Allerdings weisen diese Systeme deutliche Beschränkungen bezüglich der Viskosität und der erreichbaren Zelldichten sowie der Kontamination und Infektion auf. Daher wurde die aus der industriellen Elektrofertigung bekannte Technologie des laserinduzierten Vorwärtstransfers (LIFT) für den Transfer von anorganischem und biologischem Material, welches Proteine, Peptide, DNA, RNA und Zellen umfasst, konzipiert.

Zur Etablierung des LIFT und der Bestimmung der optimalen Prozessparameter wurde von Professor B. Chichkov und seiner Arbeitsgruppe am Laserzentrum Hannover ein Scanner-System entwickelt, welches aus einem Nd:YAG-Laser mit 20 Hz Repetitionsrate und mehreren Translationsachsen zur kontrollierten 3D-Positionierung besteht [Abbildung 1]. Das System erlaubt Dank einer Computeransteuerung mit selbst entwickelter Software das mikrometergenaue Abfahren bzw. Drucken eines vorgegebenen Musters [Abbildung 2]. Der Zelltransfer wurde durch einen stroboskopischen Kameraaufbau visualisiert, mit dessen Hilfe der Transferprozess studiert und optimiert wurde. Als Absorptionsschicht,

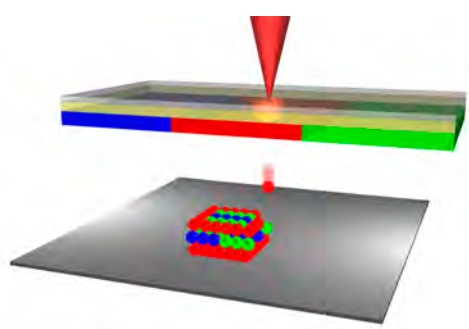


Abb. 1: Schema der LIFT-Methodik: Der Laserstrahl wird durch die obere Glasplatte in die darunter liegende Goldschicht fokussiert. Diese nimmt die Energie auf, verdampft und transferiert dadurch das darunter liegende Biomaterial auf das Akzeptorglas. Durch Verschieben der Platten oder des Lasers können 2D Muster hergestellt werden. 3D Konstrukte werden Schicht auf Schicht aufeinander aufgebaut.

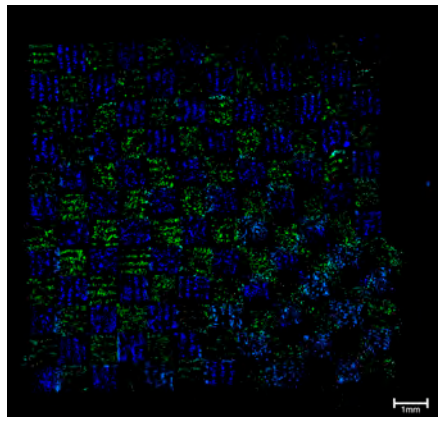


Abb. 2: Repräsentatives Fluoreszenzbild: 2D Schachbrettmuster aus Keratinozyten (blau, Hoechst 33342) und Fibroblasten (grün, CFDA). Jeder Balken hat eine Breite von ca. 70 µm, während das ganze Muster eine Grundfläche von ca. 1 cm mal 1 cm hat.

in die der Laser fokussiert wird, hat sich eine 60 Nanometer dicke Goldschicht als geeignet erwiesen. Durch deren Verdampfung werden dann die in einem Biomaterial eingebetteten Zellen übertragen.

Für den präzisen und zeitsuffizienten Zelltransfer war es wichtig, die grundlegenden Auswirkungen des LIFT auf die Zellen zu untersuchen [Abbildung 3]. Es konnte gezeigt werden, dass die Überlebensraten bei 98 ± 1% (Hautzelllinien) und 90 ± 10 % (Stammzellen) liegen und die bis zu 6 Tage untersuchten Proliferations- und Apoptoseraten keine signifikanten Abweichungen von den Kontrollzellen aufweisen. Ebenfalls konnten keine DNA-Schädigungen festgestellt werden. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass LIFT keine Veränderungen im Differenzierungsmuster von mesenchymalen Stammzellen (M.Sc.) bewirkt. Ebenfalls wird die Expression von Stammzellmarkern (CD29, CD44, CD90 und CD105) nach Transfer beibehalten. Damit sind alle Grundvoraussetzungen für einen Einsatz von LIFT im Bereich des Tissue Engineerings erfüllt. Eine weitere Herausforderung des Projektes bestand in der Auswahl der Matrix für den Zelltransfer, die sowohl den Verbleib der Zellen am Transferort als auch die Funktionalität der Zielgewebe gewährleisten sollte. Hierfür wurden diverse Hydrogele in verschiedenen Konzentrationen und in Verbindung mit verschiedenen Zelltypen getestet. Je nach Zelltyp werden zurzeit Kollagen I, Alginat oder Fibrin genutzt. Alginat und Fibrin können nach dem Transfer durch das Aufbringen (ebenfalls mit LIFT) von Calciumchlorid bzw. Thrombin versteift werden. Dadurch kann zunächst eine für den Transfer optimale Viskosität eingestellt werden.

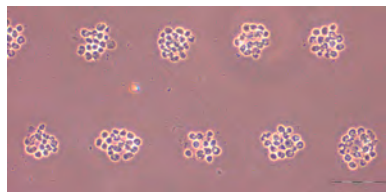


Abb. 3: Die gedruckten Zellen werden als Zellgruppen in Tropfen übertragen. Aus den aneinandergereihten Tropfen entstehen Linien.

Im Hautmodell wurden Keratinozyten und Fibroblasten als Hauptkonstituenten der zwei Gewebetypen Epidermis und Dermis sowie Endothelzellen mehrschichtig angeordnet. Dabei wurde sowohl mit primären, aus menschlichen Hautproben isolierten Zellen gearbeitet, als auch mit etablierten Modellzelllinien, die in erster Linie zur Optimierung der Prozesse und für modellhafte Untersuchungen eingesetzt wurden [Abbildung 4]. Als Trägerstruktur wurde Matri-

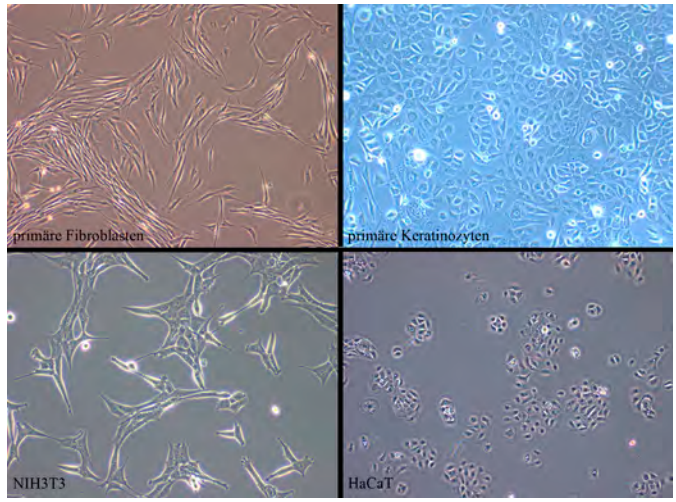


Abb. 4: Verwendete Zelltypen für die Versuche. Es werden sowohl primäre humane Keratinozyten und Fibroblasten als auch Zelllinien verwendet. NIH3T3 = Fibroblasten, HaCaT = Keratinozyten

derm gewählt um so die räumlich angeordneten Zellen für 3 Wochen am Air-Liquid-Interface zu kultivieren. Es folgten Untersuchungen auf histologischer Basis und Genexpressionsstudien. Unter Optimierung der Prozessparameter wurden so Hautkonstrukte mit bis zu 43 Zellschichten in präziser räumlicher Anordnung erreicht [Abbildung 5]. Um die gedruckten Zellen besser erkennen und die unterschiedlichen Zelltypen unterscheiden zu können, wurden zusammen mit der experimentellen Hämatologie der MHH Zelllinien über eine stabile Transduktion mit fluoreszierenden Proteinen markiert. So konnte das Migrationsverhalten der Zellen in vitalem Gewebe beobachtet werden.

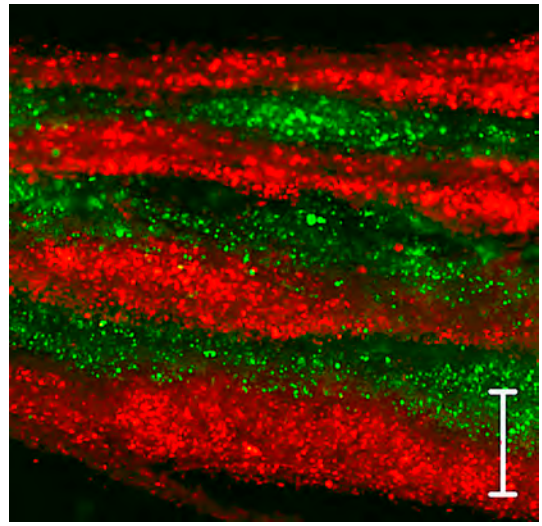


Abb. 5: Schichtdruck von markierten Keratinozyten (HaCaT), 18 h nach Druck. Die Konstrukte bestehen aus sieben alternierenden Schichten, welche jeweils aus vier Unterschichten bestehen. Das Konstrukt besitzt eine Höhe von ca. 2,5 mm und eine Grundfläche von ca. 10 mm x 10 mm.

In Untersuchungen zur Integration transplantierter Hautkonstrukte in das Empfängergewebe und zur anschließenden Wundheilung wurde das Rückenhautkammermodell bei immundefizienten Mäusen angewendet. Bei Explantation nach zehn Tagen waren die Zellen vital und bildeten ein Epithel. Bei der Analyse der hergestellten 3D-Zellkonstrukte bestand eine enge Kooperation mit den Teilprojekten Q1 (optische Untersuchung an vitalen in vitro-Konstrukten) und Q2 (optische Auswertung 3D-Konstrukte und deren Färbungen in vitro und in vivo).

Zusammenfassend stellen die entwickelten Verfahren aussichtsreiche innovative Therapiemodalitäten für die plastisch-rekonstruktive Chirurgie der Zukunft dar.

■ Projektleitung: Vogt, Peter (Prof. Dr.), Reimers, Kerstin (Prof. Dr.), Michael, Stefanie (Dipl.-Biol.); Kooperationspartner: Chichkov, Boris (Prof. Dr.), Laser Zentrum Hannover, Steinhoff, Gustav (Prof. Dr.), Universität Rostock Stripecke, Renata (Prof. Dr.), Hämatologie/Onkologie, MHH Schambach, Axel (Dr. Dr.), Exp. Hämatologie, MHH; Förderung: DFG/SFB-TR37

Weitere Forschungsprojekte

Untersuchungen von Endothelzellen im Scherfeld

■ Projektleitung: Vogt, Peter (Prof. Dr.), Jokuszies, Andreas (Dr.med.); Kooperationspartner: Glasmacher, Birgit (Prof. Dr.), Universität Hannover; Autschbach, Rüdiger (Prof. Dr.), Uniklinik Aachen, Rychly, Joachim (Prof. Dr.), Universität Rostock; Welte, Tobias (Prof. Dr.) MHH; Förderung: DFG/SFB-TR37

Mikrofunktionalisierte FG-Implantate

■ Projektleitung: Vogt, Peter (Prof. Dr.), Strauß, Sarah (Dipl.Biol); Kooperationspartner: Blindt, Rüdiger (Prof. Dr.), Uniklinikum Aachen, Poprawe Reinhardt (Prof. Dr.), RWTH Aachen, Barcikowski, Stephan (Prof. Dr.), Universität Duisburg-Essen; Förderung: DFG/SFB-TR37

In-situ conjugation of nanoparticles using ultra-short laser ablation in monomer solutions for electrospinning on burn wounds

■ Projektleitung: Vogt, Peter (Prof. Dr.), Reimers, Kerstin (Prof. Dr.), Coger, Vincent (M.Sc.); Kooperationspartner: Barcikowski, Stephan (Prof. Dr.), Universität Duisburg-Essen, Pich, Andrij, (Prof. Dr.) RWTH Aachen; Förderung: DFG/SPP1327

Neurodegeneration und -regeneration bei ZNS-Erkrankungen des Hundes Arbeitsgruppe 5 (Ra 1901/1-1)

■ Projektleitung: Radtke, Christine (PD Dr.); Kooperationspartner: Baumgärtner, Wolfgang (Prof. Dr.), TiHo; Löscher, Wolfgang (Prof. Dr.), TiHo; Förderung: DFG/FOR 1103

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 (PD Dr.), Peck, Claas-Tido (Dipl.-Biol.); Kooperationspartner: Riedemann, Niels C. (Prof. Dr.), Universitätsklinik Jena, Stahl, Gregory (Ph.D.), Harvard Medical School, Boston, USA; Förderung: DFG

Lehrprojekt PoLyEurope - Postgraduate Lymphology Training in Europe

■ Projektleitung: Vogt, Peter (Prof. Dr.), Domingos Hadamitzky, Catarina (Dr.); 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 Program

Keratinocytes and Matrix Metalloproteinases: driving force of wound contraction?

■ Projektleitung: Mirastschijski, Ursula (PD Dr. Dr.), Schnabel, Reinhild (Dr.), Coger, Vincent (M.Sc.), Fülbier, Angela

(Dipl. Biochem.); Kooperationspartner: Kasper, Cornelia (Prof. Dr.), Universität Wien, Hass, Ralf (Prof. Dr.) MHH; Förderung: European Research Council

Intravenous transplantation of mesenchymal stem cells to enhance peripheral nerve regeneration
■ Projektleitung: Radtke, Christine (PD Dr.); Förderung: Plus 3 der Boehringer Ingelheim Stiftung

Schwanzregeneration nach Totalamputation- Darstellung des Transcriptoms von Blastemzellen durch serielle Analyse der Genexpression
■ Projektleitung: Reimers, Kerstin (Prof. Dr.), Allmeling, Christina; Förderung: Jung Stiftung

Behandlung der postoperativen Mediastinitis und Sternumosteomyelitis
■ Projektleitung: Ennker, Ina Carolin (PD Dr.); Kooperationspartner: Ennker, Jürgen (Prof. Dr.), Herzzentrum Lahr/Baden; Förderung: Freundeskreis Herzzentrum Lahr/Baden

Evaluation eines Konzeptes zur Antitumortherapie durch Expressionsblockade Apoptoseinhibitorischer Proteine durch RNA Interferenz
■ Projektleitung: Bucan, Vesna (Dr.); Förderung: Arndt-Stiftung

Funktionelle Charakterisierung des antiapoptotischen Proteins LFG
■ Projektleitung: Bucan, Vesna (Dr.); Kooperationspartner: Hass, Ralf (Prof. Dr.), MHH; Förderung: Arndt Stiftung

Spinnenseide als Wundverschluss
■ Projektleitung: Allmeling, Christina, Reimers, Kerstin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kasper, Cornelia (Prof. Dr.), Universität Wien; Waldmann, Karl-Heinz (Prof. Dr.), TiHo; Förderung: TUI Stiftung

Schule und Forschung-Spinnenseide in der Medizin
■ Projektleitung: Allmeling, Christina; Reimers, Kerstin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Gube, Betina, Ökogarten, IGS Peine; Förderung: Robert-Bosch Stiftung NaT-Working

Neovaskularisation in einer 3-dinensionalen Matrix aus Spinnenseide im Chorioallantois-Membran Modell
■ Projektleitung: Reimers, Kerstin (Prof. Dr.); Förderung: Jungstiftung für Wissenschaft und Forschung

Stammzell-besiedelte Spinnenseide als autologer Faszienersatz für Hernienoperationen
■ Projektleitung: Mirastschijski, Ursula (PD Dr. Dr.), Kuhbier, Jörn (MD); Vogt, Peter (Prof. Dr.); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Kokultur von Fett und Keratinoyzten
■ Projektleitung: Rennekampff, Hans-Oliver (Prof. Dr.), Reimers, Kerstin (Prof. Dr.), Lazaridis Andrea; Förderung: partielle Förderung Asklepios Medizintechnik

Evaluation der kutanen Mikrozirkulation mittels kombinierter Laser-Doppler-Flussmessung und Photospektrometrie unter Applikation vasoaktiver Substanzen sowie zielortferner Präkonditionierung
■ Projektleitung: Krämer, Robert (Dr.); Kooperationspartner: Rotter, Robert, (Dr.), Universitätsklinik Rostock; Förderung: Pohl Boskamp Gmbh

Narbenbehandlung durch transdermale Lasertherapie
■ Projektleitung: Vogt, Peter (Prof. Dr.), Hiller, Michael (Dr.); Förderung: PANTEC Biosolutions

Vergleich verschiedener Systeme zum autologen Lipotransfer in Bezug auf Vitalität und Zusammensetzung des Fettgewebes

■ Projektleitung: Herold, Christian (Dr.), Rennekampff, Hans-Oliver (Prof. Dr.), Vogt, Peter (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Wilhelmi, Mathias (PD Dr.), Pflaum, Michael, MHH; Förderung: asclepios Medizintechnik

Effekt von Strattice® auf epitheliale Migration und Wundkontraktion

■ Projektleitung: Mirastschijski, Ursula (PD Dr. Dr.), Schnabel; Reinhild (Dr.), Kerzel, Corinna; Förderung: KCI

Sensibilisierung resistenter Tumoren für „klassische" Therapien durch Herunterregulierung apoptosehemmender Gene

■ Projektleitung: Bucan, Vesna (Dr.); Förderung: MHH

Verminderung des Ischämie-Reperfusionsschadens freier fasziokutaner Lappen durch kontinuierliche Perfusion mit serumfreien Medien

■ Projektleitung: Herold, Christian (Dr.); Förderung: MHH

Einfluss von Erythropoietin auf die Hautwundheilung durch Modulation der intrazellulären Signalproteine SMAD und SOCS

■ Projektleitung: Sorg, Heiko (Dr.); Förderung: MHH

Einsatz eines neuentwickelten Bioreaktors mit laminarer Strömung zur Entwicklung und biologischen Evaluation eines dreidimensionalen vaskularisierten Knochenkonstruktes

■ Projektleitung: Weyand, Birgit (Dr.); Kooperationspartner: Kasper, Cornelia (Prof. Dr.), Universität Wien, Israelowitz, Meir, (Dr.), von Schroder HP, (Prof. Dr.), Gille C, (Dr.), Biomimetics Technologies Inc., Toronto, Canada; Förderung: MHH

Neuroimmunomodulation verbrennungsinduzierter kardiodepressiver Mediatorgeneration

■ Projektleitung: Papst, Stephan (MD); Kooperationspartner: Niederbichler, Andreas David (PD Dr.); Förderung: MHH

In vivo- und in vitro-Untersuchung der Immunogenität von Spinnenseide als natürliches Biomaterial zum Einsatz im Tissue engineering

■ Projektleitung: Kuhbier, Jörn (MD), Mirastschijski, Ursula (PD Dr. Dr.), Schäfer-Nolte, Franziska; Kooperationspartner: Beckmann, Erik (Dr.) MHH, Kasper, Cornelia (Prof. Dr.), Universität Wien; Förderung: MHH

Controlling the controllers - Untersuchung der Angiogenesekontrolle am Modell der Gliedmaßenregeneration von Amphibien

■ Projektleitung: Reimers, Kerstin (Prof. Dr.), Gülke, Eileen; Kooperationspartner: Ponimaskin, Evgeni (Prof. Dr.), MHH; Förderung: MHH

Lappenplastiken im Beckenbereich - Postoperative Untersuchung zum funktionellen Outcome und zur Lebensqualität anhand des SF 36

■ Projektleitung: Jokuszies, Andreas (Dr.), Lipski, Alexander

Entwicklung einer nichtinvasiven Messmethode zur Oxygenbestimmung in dreidimensionalen Geweben unter Perfusion in einem Bioreaktor

■ Projektleitung: Weyand, Birgit, (Dr.); Kooperationspartner: Schmälzlin, E (Dr.), Frauenhofer Institut Potsdam, Israelowitz M (Dr.), Gille C (Dr.), von Schroder HP (Prof. Dr.), Biomimetics Technologies Inc., Toronto, Canada

Klinische Studie über die Ergebnisse der konservativen und operativen Therapie des Lymphödems nach Mammakarzinom

■ Projektleitung: Vogt, Peter M. (Prof. Dr.), Hadamitzky, Catarina (Dr.); Kooperationspartner: Multiple Praxen für

Physiotherapie mit Schwerpunkt Lymphologie in mehreren Bundesländern, Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung

Etablierung einer Isolationsmethode zur Gewinnung von mesenchymalen Stammzellen aus dentaler Pulpa und Vergleich mit Adipose-derived Stem Cells

■ Projektleitung: Kuhbier, Jörn W. (MD), Reimers Kerstin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bischoff, Annett; Zahnärztliche Gemeinschaftspraxis Bischoff, Sassenburg

Entwicklung und Testung einer cryokonservierten Fremdhaut

■ Projektleitung: Rennekampff, Hans-Oliver (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Börgel, Martin, Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation

Originalpublikationen

Abuqarn M, Allmeling C, Amshoff I, Menger B, Nasser I, Vogt PM, Reimers K. The yeast two hybrid system in a screen for proteins interacting with axolotl (Ambystoma mexicanum) Msx1 during early limb regeneration. Biochim Biophys Acta; 2011;1814(7):843-849

Altintas AA, Guggenheim M, Oezcelik A, Gehl B, Aust MC, Altintas MA. Local burn versus local cold induced acute effects on in vivo microcirculation and histomorphology of the human skin. Microsc Res Tech; 2011;74(10):963-969

Altmann S, Schreiber J, Damert HG, Mirastschijski U, Schneider W. An isolated hand tumour as primary manifestation of sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis; 2011;28(1):72-74

Brandes G, Khayami M, Peck CT, Baumgartner W, Bugday H, Wewetzer K. Cell surface expression of 27C7 by neonatal rat olfactory ensheathing cells in situ and in vitro is independent of axonal contact. Histochem Cell Biol; 2011;135(4):397-408

Branski LK, Herndon DN, Byrd JF, Kinsky MP, Lee JO, Fagan SP, Jeschke MG. Transpulmonary thermodilution for hemodynamic measurements in severely burned children. Crit Care; 2011;15(2):R118

Branski LK, Mittermayr R, Herndon DN, Jeschke MG, Hofmann M, Masters OE, Norbury WB, Traber DL, Tangl S, Redl H. Fibrin sealant improves graft adherence in a porcine full-thickness burn wound model. Burns; 2011;37(8):1360-1366

Bucan V, Choi CYU, Lazaridis A, Vogt PM, Reimers K. Silencing of anti-apoptotic transmembrane protein lifeguard sensitizes solid tumor cell lines MCF-7 and SW872 to perifosine-induced cell death activation. Oncol Lett; 2011;2(3):419-422

Busche MN, Herold C, Krämer R, Knobloch K, Vogt PM, Rennekampff HO. Evaluation of prophylactic anticoagulation, deep venous thrombosis, and heparin-induced thrombocytopenia in 21 burn centers in Germany, Austria, and Switzerland. Ann Plast Surg; 2011;67(1):17-24

Busche MN, Knobloch K, Herold C, Krämer R, Vogt PM, Rennekampff HO. Solid organ procurement from donors with carbon monoxide poisoning and/or burn - a systematic review. Burns; 2011;37(5):813-821

Ennker IC, Albert A, Dalladaku F, Rosendahl U, Ennker J, Florath I. Midterm outcome after aortic root replacement with stentless porcine bioprostheses. Eur J Cardiothorac Surg; 2011;40(2):429-434

Ennker IC, Ennker J. Behandlung der postoperativen Mediastinitis und Sternumosteomyelitis. Chirurgen-Magazin; 2011;53(5):

Ennker IC, Kojcici B, Ennker J, Vogt P, Melichercik J. Kostennutzenanalyse der Therapie von Risikopatienten am Beispiel tiefer Sternuminfektionen. Zentralbl Chir; 2011;DOI: 10.1055/s-0031-1283762

Friden J, Gohritz A. Novel concepts integrated in neuromuscular assessments for surgical restoration of arm and hand function in tetraplegia. Phys Med Rehabil Clin N Am; 2012;23(1):33-50

Friden J, Gohritz A, Turcsanyi I, Ejeskär A. Restoration of active palmar abduction of the thumb in tetraplegia by tendon transfer of the extensor digiti minimi to abductor pollicis brevis. J Hand Surg Eur Vol; 2011;DOI: 10.1177/1753193411433177

Friden J, Reinholdt C, Gohritz A, Peace WJ, Ward SR, Lieber RL. Simultaneous powering of forearm pronation and key pinch in tetraplegia using a single muscle-tendon unit. J Hand Surg Eur Vol; 2011;DOI: 10.1177/1753193411423894

Friden J, Reinholdt C, Turcsanyii I, Gohritz A. A single-stage operation for reconstruction of hand flexion, extension, and intrinsic function in tetraplegia: the alphabet procedure. Tech Hand Up Extrem Surg; 2011;15(4):230-235

Gaebel R, Furlani D, Sorg H, Polchow B, Frank J, Bieback K, Wang W, Klopsch C, Ong LL, Li W, Ma N, Steinhoff G. Cell origin of human mesenchymal stem cells determines a different healing performance in cardiac regeneration. PLoS One; 2011;6(2):e15652

Gohritz A, Dellon AL, Müller FE, Vogt PM. Otto Hilgenfeldt (1900-1983): tribute to an important pioneer of European hand surgery. J Hand Surg Eur Vol; 2012;37(3):205-210

Grigull L, Sykora KW, Tenger A, Bertram H, Meyer-Marcotty M, Hartmann H, Bültmann E, Beilken A, Zivicnjak M, Mynarek M, Osthaus AW, Schilke R, Kollewe K, Lücke T. Variable disease progression after successful stem cell transplantation: Prospective follow-up investigations in eight patients with Hurler syndrome. Pediatr Transplant; 2011;15(8):861-869

Hadamitzky C, Pabst R, Vogt PM, Radtke C. Treatment options for head and neck lymphoedema after tumour resection and radiotherapy. J Plast Reconstr Aesthet Surg; 2011;64(9):1226-1227

Heckmann A, Leclere FM, Vogt PM, Steiert A. Chirurgische Therapie bei Gynäkomastie. Chirurg; 2011;82(9):789-94, 796

Heckmann A, Radtke C, Rennekampff HO, Jokuszies A, Weyand B, Vogt PM. Einzeitige Defektdeckung von denudiertem Knochen und freiliegenden Sehnen mittels MATRIDERM(R) und Spalthaut: Möglichkeiten und Grenzen. Unfallchirurg; 2011;DOI: 10.1007/s00113-011-2003-0

Herold C, Pflaum M, Utz P, Wilhelmi M, Rennekampff HO, Vogt PM. Vitalitatsvergleich von Fetttransplantaten welche mit der Coleman Technik und dem Tissu Trans System (Shippert Methode) gewonnen wurden. Handchir Mikrochir Plast Chir; 2011;43(6):361-367

Herold C, Rennekampff HO, Kramer R, Hillmer A, Knobloch K, Vogt P. Stammzellangereicherte Fetttransplantation - eine mögliche Therapieoption bei Strahlen-Ulzera? Zentralbl Chir; 2011;DOI: 10.1055/s-0030-1247476

Herold C, Steiert A, Knobloch K, Busche MN, Altintas MA, Vogt PM. Angiographic findings in patients with postoperative soft tissue defects following total knee arthroplasty. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc; 2011;19(12):2045-2049

Jasper S, Stephan M, Al-Khalaf H, Rennekampff HO, Vogt PM, Mirastschijski U. Too little appreciation for great expenditure? Workload and resources in ICUs. Int Arch Occup Environ Health; 2011;DOI: 10.1007/s00420-011-0721-9

Kiyan Y, Limbourg A, Kiyan R, Tkachuk S, Limbourg FP, Ovsianikov A, Chichkov BN, Haller H, Dumler I. Urokinase Receptor Associates With Myocardin to Control Vascular Smooth Muscle Cells Phenotype in Vascular Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol; 2012;32(1):110-122

Knobloch K, Gohritz A. Graphics in sport and exercise medicine. Br J Sports Med; 2011;45(5):432

Knobloch K, Kuehn M, Papst S, Kraemer R, Vogt PM. German standardized translation of the michigan hand outcomes questionnaire for patient-related outcome measurement in Dupuytren disease. Plast Reconstr Surg; 2011;128(1):39e-40e

Knobloch K, Kuehn M, Vogt PM. Focused extracorporeal shockwave therapy in Dupuytren's disease - A hypothesis. Med Hypotheses; 2011;76(5):635-637

Knobloch K, Sorg H, Vogt PM. Career steps in german academic plastic surgery. Plast Reconstr Surg; 2011;128(1):44e-5e

Knobloch K, Sorg H, Vogt PM. Habilitationsordnungen medizinischer Fakultäten an deutschen Hochschulen: ein Vergleich von 1998 und 2010. Chirurg; 2011;DOI: 10.1007/s00104-011-2139-z

Knobloch K, Vogt PM. Adherence to CONSORT abstract reporting suggestions in surgical randomized-controlled trials published in Annals of Surgery. Ann Surg; 2011;254(3):546; author reply 546-7

Knobloch K, Vogt PM. The reconstructive ladder in light of evidence-based medicine. Plast Reconstr Surg; 2011;127(2):1017-8; author reply 1018-9

Knobloch K, Yoon U. The fate of clinical sports injury prevention abstracts presented at the 1st world conference on sports injury prevention in oslo 2005. Br J Sports Med; 2011;45(4):357-358

Knobloch K, Yoon U. Quality of reporting of randomised controlled trials - an analysis of the world congress of sports injury prevention in 2005 and 2008. Br J Sports Med; 2011;45(4):357

Knobloch K, Yoon U, Rennekampff HO, Vogt PM. Quality of reporting according to the CONSORT, STROBE and Timmer instrument at the American Burn Association (ABA) annual meetings 2000 and 2008. BMC Med Res Methodol; 2011;11(1):161

Knobloch K, Yoon U, Vogt PM. Randomized controlled trials and consolidated standards of reporting trials reporting quality: an evidence-based analysis of the American Society of Plastic Surgeons, American Burn Association, and American Society for Surgery of the Hand conference meetings. Plast Reconstr Surg; 2011;127(6):175e-6e

Kraemer R, Knobloch K, Lorenzen J, Breuing KH, Koennecker S, Rennekampff HO, Vogt PM. Severe Burn Injuries Caused by Bioethanol Design Fireplaces-An Overview on Recreational Fire Threats. J Burn Care Res; 2011;32(2):173-177

Kraemer R, Knobloch K, Lorenzen J, Papst S, Vogt PM. Free flap skin temperature correlates to microcirculatory free flap capillary blood flow. Plast Reconstr Surg; 2011;127(6):166e-7e

Kraemer R, Lorenzen J, Kabbani M, Herold C, Busche M, Vogt PM, Knobloch K. Acute effects of remote ischemic preconditioning on cutaneous microcirculation - a controlled prospective cohort study. BMC Surg; 2011;11(1):32

Kraemer R, Lorenzen J, Knobloch K, Papst S, Kabbani M, Koennecker S, Vogt PM. Free flap microcirculatory monitoring correlates to free flap temperature assessment. J Plast Reconstr Aesthet Surg; 2011;64(10):1353-1358

Kraemer R, Lorenzen J, Wuerfel W, Papst S Busche M, Knobloch K, Vogt PM. Elimination of Environmental Effects on Temperature Assessment in Clinical Postoperative Free Flap Monitoring - a Prospective Cohort Study. Ano; 2011;S1:001. doi:10.4172/2161-1173.S1-001

Kress S, Neumann A, Weyand B, Kasper C. Stem Cell Differentiation Depending on Different Surfaces. Adv Biochem Eng Biotechnol; 2011;DOI: 10.1007/10_2011_108

Kuhbier JW, Reimers K, Kasper C, Allmeling C, Hillmer A, Menger B, Vogt PM, Radtke C. First investigation of spider silk as a braided microsurgical suture. J Biomed Mater Res B Appl Biomater; 2011;97(2):381-387

Kuhbier JW, Reimers K, Menger B, Sorg H, Vogt PM, Radtke C. A novel and inexpensive retractor individually usable for microsurgical training. Microsurgery; 2011;31(2):167-168

Meyer-Marcotty MV, Sutmoeller K, Kopp J, Vogt PM. Postoperative insole-paedobarographic gait analysis for patients with flap coverages of weight-bearing and non-weight-bearing areas of the foot. J Plast Reconstr Aesthet Surg; 2011;DOI:10.1016/j.bjps.2011.11.025-688

Mirastschijski U, Altmann S, Lenz-Scharf O, Muschke P, Schneider W. Syndromes with focal overgrowth in infancy: Diagnostic approach and surgical treatment. J Plast Surg Hand Surg; 2010;DOI: 10.3109/02844310902957728

Radtke C, Allmeling C, Waldmann KH, Reimers K, Thies K, Schenk HC, Hillmer A, Guggenheim M, Brandes G, Vogt PM. Spider silk constructs enhance axonal regeneration and remyelination in long nerve defects in sheep. PLoS One; 2011;6(2):e16990

Radtke C, Sasaki M, Lankford KL, Gallo V, Kocsis JD. CNPase Expression in Olfactory Ensheathing Cells. J Biomed Biotechnol; 2011;2011:608496

Sasaki M, Honmou O, Radtke C, Kocsis JD. Development of a middle cerebral artery occlusion model in the nonhuman primate and a safety study of i.v. infusion of human mesenchymal stem cells. PLoS One; 2011;6(10):e26577

Sasaki M, Lankford KL, Radtke C, Honmou O, Kocsis JD. Remyelination after olfactory ensheathing cell transplantation into diverse demyelinating environments. Exp Neurol; 2011;229(1):88-98

Schmitz M, Riss R, Kneser U, Jokuszies A, Harder Y, Beier JP, Schäfer DJ, Vogt PM, Fansa H, Andree C, Pierer G, Horch RE. Perioperatives Gerinnungsmanagement in der Mikrochirurgie - Bericht der Konsensus-Workshops im Rahmen der 31. und 32. Jahrestagung der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft fur Mikrochirurgie der peripheren Nerven und Gefässe (DAM) im November 2009 in Erlangen und November 2010 in Basel. Handchir Mikrochir Plast Chir; 2011;43(6):376-383

Sorg H. Dekubitalulzera - Bedeutung der plastischen Chirurgie im interdisziplinären Konzept. Chir Allg Z; 2011;12(9):493-507

Steiert AE, Sendler D, Burke WF, Choi CY, Reimers K, Vogt PM. Attack the Tumor Counterattack-C-Flip Expression in Jurkat-T-Cells Protects Against Apoptosis Induced by Coculture with SW620 Colorectal Adenocarcinoma Cells. J Surg Res; 2011;DOI: 10.1016/j.jss.2011.06.023

Vogt PM, Herold C, Rennekampff HO. Autologous fat transplantation for labia majora reconstruction. Aesthetic Plast Surg; 2011;35(5):913-915

Wendt H, Hillmer A, Reimers K, Kuhbier JW, Schäfer-Nolte F, Allmeling C, Kasper C, Vogt PM. Artificial skin - culturing of different skin cell lines for generating an artificial skin substitute on cross-weaved spider silk fibres. PLoS One; 2011;6(7):e21833

Weyand B Reimers K Vogt PM. Influences of extracellular matrix properties and flow shear stresses on stem cell shape in a three-dimensional dynamic environment. IFMBE Proceedings; 2011;30:47-50

Williams FN, Herndon DN, Suman OE, Lee JO, Norbury WB, Branski LK, Mlcak RP, Jeschke MG. Changes in cardiac physiology after severe burn injury. J Burn Care Res; 2011;32(2):269-274

Übersichtsarbeiten

Elijah IE, Branski LK, Finnerty CC, Herndon DN. The GH/IGF-1 system in critical illness. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab; 2011;25(5):759-767

Ennker IC, Bar AK, Florath I, Ennker J, Vogt PM. In search of a standardized treatment for poststernotomy mediastinitis. Thorac Cardiovasc Surg; 2011;59(1):15-20

Krämer R, Lorenzen J, Vogt PM, Knobloch K. Systematische Literaturanalyse uber exzentrisches Training bei chronischer Midportion-Achillestendinopathie: Gibt es einen Standard? Sportverletz Sportschaden; 2010;24(4):204-211

Redeker J, Vogt PM. Karpale Instabilität. Chirurg; 2011;82(1):85-93; quiz 94

Williams FN, Branski LK, Jeschke MG, Herndon DN. What, how, and how much should patients with burns be fed? Surg Clin North Am; 2011;91(3):609-629

Buchbeiträge, Monografien

Aust M, Weyand B, Radtke C, Jokuszies A. Patientenvorbereitung und -nachbehandlung, inkl. interdisziplinäres postoperatives Schmerztherapiekonzept. In: Vogt PM[Hrsg.]: Praxis der plastischen Chirurgie: plastisch-rekonstruktive Operationen - plastisch-ästhetische Operationen - Handchirurgie - Verbrennungschirurgie; 208 Tabellen. 1. Aufl.Berlin: Springer Berlin, 2011. S. 19-32

Kuhn S, Radtke C, Allmeling C, Vogt PM, Reimers K. Keratinocyte Culture Techniques in Medical and Scientific Applications. In: Khopkar Uday[Hrsg.]: Skin Biopsy- perspectives. Rijeka: InTech, 2011. S. 241-260

Weyand B. Benigne Weichteiltumoren. In: Vogt PM[Hrsg.]: Praxis der plastischen Chirurgie: plastisch-rekonstruktive Operationen - plastisch-ästhetische Operationen - Handchirurgie - Verbrennungschirurgie; 208 Tabellen. 1. Aufl.Berlin: Springer Berlin, 2011. S. 295-298

Weyand B. Gefäßanomalien. In: Vogt PM[Hrsg.]: Praxis der plastischen Chirurgie: plastisch-rekonstruktive Operationen - plastisch-ästhetische Operationen - Handchirurgie - Verbrennungschirurgie; 208 Tabellen. 1. Aufl.Berlin: Springer Berlin, 2011. S. 299-302

Weyand B. Lappenplastiken. In: Vogt PM[Hrsg.]: Praxis der plastischen Chirurgie: plastisch-rekonstruktive Operationen - plastisch-ästhetische Operationen - Handchirurgie - Verbrennungschirurgie; 208 Tabellen. 1. Aufl.Berlin: Springer Berlin, 2011. S. 87-96

Weyand B. Lappenplastiken am Skalp. In: Vogt PM[Hrsg.]: Praxis der plastischen Chirurgie: plastisch-rekonstruktive Operationen - plastisch-ästhetische Operationen - Handchirurgie - Verbrennungschirurgie; 208 Tabellen. 1. Aufl.Berlin: Springer Berlin, 2011. S. 97-102

Weyand B. Transplantate. In: Vogt PM[Hrsg.]: Praxis der plastischen Chirurgie: plastisch-rekonstruktive Operationen - plastisch-ästhetische Operationen - Handchirurgie - Verbrennungschirurgie; 208 Tabellen. 1. Aufl.Berlin: Springer Berlin, 2011. S. 77-86

Abstracts

2011 wurden 122 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Busche Marc (PD Dr. med.): Die Rolle des Komplementsystems bei der myokardialen Ischämie und Reperfusion.

Niederbichler Andreas David: Die Kardiomyopathie bei Sepsis und thermischem Trauma: Mechanismen und Interventionsmöglichkeiten.

Promotionen

Bugdahl, Reimo (Dr. med.): Epitheliale Regeneration biotechnisch hergestellter Hautkonstrukte.

Claaßen, Leif (Dr. med.): Immunomodulation der verbrennungsinduzierten kardialen Dysfunktion: pharmakologische Interventionsmöglichkeiten.

Dehn, Imke Kerstin (Dr. med.): Präklinische Prädiktoren für das Überleben von Patienten mit akuter Aortendissektion Typ A: eine retrospektive Studie.

Menger, Björn (Dr. med.): AmbLOXe: an epidermal lipoxygenase of the Mexican axolotl in the context of amphibian regeneration and its impact on human wound closure in vitro.

Moritz, Maxi (Dr. med.): Die Geschichte der chirurgischen Migränetherapie.

Reuß, Ebischa Maty Anna (Dr. med.): Einstellungen zu rauchenden Patienten von Plastischen Chirurgen bei Elektiveingriffen.

Skorzinsk, Tilmann (Dr. med. dent.): Ethische, medizinische und wirtschaftliche Aspekte von Nikotintests: prospektive Untersuchungen zum Auftreten von Wundheilungsstörungen bei Rauchern, Nichtrauchern und Rauchstopp-Patienten.

Thraen, Alice-Caroline Johanna (Dr. med.): Beurteilung der Narbenqualität nach Verbrennung.

Stipendien

Branski, Ludwik: Shriners Hospital for Children - Fellowship (bis Ende Mai 2011).

Radtke, Christine (PD Dr.): Reisestipendium der Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC) gestiftet von der Polytech Health & Aesthetics GmbH.

Weyand, Birgit (Dr.): Habilitationsstipendium für Wissenschaftlerinnen, MHH.

Wissenschaftspreise

Hadamitzky, Catarina (Dr. med): HiLF Preis für besten wissenschaftlichen Vortrag, Thema: Autologe Transplantation von Lymphknotenfragmente beim Minischwein Lymphödem-Modell.

Knobloch, Karsten (Prof. Dr.): International Plastic Reconstructive Aesthetic Surgery (IPRAS) Visiting Scholar Award Vancouver; 5CC-Award for Dermatology for: Focused extracorporeal shockwave therapy in Cellulite - a randomized trial (CelluShock), Cannes, Frankreich.

Radtke, Christine (PD Dr.): „Our Common Future Fellow" der Stiftung Mercator zur internationalen Vernetzung von Spitzenwissenschaftlern und Stipendiat der Volkswagenstiftung.

Weyand, Birgit (Dr.): Prämie von Hannoverimplus GmbH „Center of Excellence: Identifikation und Erfassung von neuen Technologien": Erfindungsmeldung: Verfahren und Anlage zur kontrollierten Züchtung von pflanzlichen oder tierischen Zellen in einem Bioreaktor in einer laminaren Strömungsumgebung, angeordnet in einem Nährstoffkreislauf.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Vogt, Peter (Prof. Dr.): Gutachtertätigkeiten: DFG, DGPRÄC und Stiftungen, Norddeutsche Schlichtungsstelle LÄK Niedersachsen Reviewer: Science, Burns, IPRAS, GMS Medical HaMiPla, GMS-PRAS Fachgutachter: Medizinische Fakultäten Heidelberg, Bochum Herausgeber: Plastische Chirurgie, GMS - Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery Beirat: Der Chirurg - Rubrik Fehlbildung, Unfallchirurg, HaMiPla Präsidentschaften: DGPRÄC, DGfW Vizepräsident: EBA Vorstand: DGCH Beirat: DGV, DGH Delegate: IPRAS, EURAPS, Vorsitz Stipendien Kommission Mitglied: Ärztekammer Niedersachsen - Ethik-Kommission Fachberater: Bundesärztekammer Ethik-Kommission.

Allmeling, Christina: Reviewer: Journal of Biomedical Material Research A Leitung Haltung und Zucht Ambystomatidae Ambystoma bioregeneration Center nach §11.

Branski, Ludwik: Reviewer: Burns, Clinics.

Bucan, Vesna (Dr.): Gutachter der Association for International Cancer Research.

Ennker, Ina Carolin (PD Dr.): Reviewer: The Thoracic and Cardiovascular Surgeon.

Herold, Christian (Dr.): Reviewer: JBPPNI.

Knobloch, Karsten (Prof. Dr.): Editorial Board Member: British Journal of Sports Medicine, Plastic Surgery International, Anaplastology: Current Research, Open Sports Medicine Journal, Air Medical Journal, Sportorthopädie Sporttraumatologie Gutachter: New England Journal of Medicine, The Lancet, The Breast, American Journal of Sports Medicine, Plastic Reconstructive Surgery, Knee Surg Sports Traumatol, Acta Physiologica, Sportverletzung Sportschaden, BMC Musculoskeletal Disorders, American Journal of Cardiology, European Journal of Cardiothoracic Surgery, British Journal of Sports Medicine Gutachter: Sheffield University Charity Trust (UK), Studienstiftung des deutschen Volkes (Auswahlkommission), Studienanfänger der MHH (Auswahlkommission), National Council for Resarch and Developement (Romania) Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCh), Deutsche Gesellschaft für Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie (DGPRÄC), Deutsche Arbeitsgemeinschaft Mikrochirurgie (DAM), American

College of Surgeons (ACS), American Society of Plastic Surgeons (ASPS), Plastic Surgery Research Council (PSRC), American College of Sports Medicine (ACSM), Eurpean Society of Sports Traumatology, Knee Surgery and Arthroscopy (ESSKA), International Confederation of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgeons (IPRAS), International Society for Medical Shockwave Treatment (ISMST), European Wound Management Association (EWMA), Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e.V. (DGfW).

Kuhbier, Jörn Wolfram: Reviewer: Regenerative Medicine, Advanced Biomaterials.

Radtke, Christine (PD Dr.): Mitgliedschaften Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH) Deutsche Arbeitsgemeinschaft Mikrochirurgie (DAM) Plastic Surgery Research Council (PSRC) Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC) European Plastic Surgery Research Council (EPSRC) Society of Neuroscience American Burn Society Reviewer Stem Cells and Development Brain Research Journal of brachial plexus und peripheral nerve injury Neuroscience letters Biomacromolecules Cell Transplantation Eplasty Life Sciences Neuroscience Organisation Kongresse: Plastic surgery research Council Jahrestagung der DGPRÄC.

Reimers, Kerstin (Prof. Dr.): Reviewer: Allergologia et Immunopathologia BBA-Molecular Cell Research Biochimie Letters in Drug Design and Discovery Recent Patents on Regenerative Medicine Wound Repair and Regeneration Gutachter: DFG, AO Research Foundation, Wilhelm Sander Stiftung.

Rennekampff, Oliver (Prof. Dr.): Editorial Board Mitglied von Burns Editorial Board Mitglied von J Burn Care Research Editorial Board Mitglied von eplasty Editorial Board Mitglied von HaMipla Board Mitglied von Annals Plastic Surgery Reviewer: Arch Dermatol Res Gutachter für BMBF Beiratmitglied BMBF Gesundheitsregion REGINA.

Sorg, Heiko (Dr.): Reviewer: Burns, Current Pharmaceutical Design.

Weyand, Birgit (Dr.): Reviewer Journal of Bionic Engineering Editor: Advances Biochemical Eng / Biotechnology (Springer).

Patente

Weyand, Birgit (Dr.); Israelowitz, M (Dr.); Schmälzlin, Elmar (Dr.); Stolz, M (Dr.); Gille, C (Dr.); von Schroder, HP (Prof. Dr.); Reimers, Kerstin (Prof. Dr.); Vogt, Peter (Prof. Dr.): PCT Application Process for producing three-dimensional tissue M1045PCT.

Klinik für Orthopädie (Annastift)

Direktor: Prof. Dr. Henning Windhagen

Tel.: 0511/5354-340 • E-Mail: orthopaedie.dka@ddh-gruppe.de • www.diakoniekrankenhaus-annastift.de

Forschungsprofil

In der Orthopädischen Klinik konzentrieren sich die Forschungsaktivitäten auf die In-vitro- und In-vivo-Gelenkkinematik, die computerassistierte Navigation, die Verbesserung und Weiterentwicklung minimalinvasiver Operationstechniken sowie die Untersuchung neuer Implantate und Biomaterialien. Die Orthopädische Klinik ist seit dem Jahr 2003 an acht (R2, R4, R6, D4, D6, D7, D9, D10) Teilprojekten des Sonderforschungsbereiches 599 „Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen" beteiligt. Dieser Sonderforschungsbereich wurde 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 ForschungsAbt. ein hochmodernes Labor für Biomechanik und Biomaterialien (LBB) mit Materialprüfmaschinen, einem Roboter mit serieller Kinematik, Gelenkkinematoren, biomechanischen In-vivo- und In-vitro-Messsystemen, Arbeitsplätzen für die Präparation sowie Softwareprogrammen zur Simulation von In-vivo-Belastungen und zur Erstellung von Knochenmodellen aus CT-Daten. Das histologische Labor verfügt über umfassende Ausstattungen zur Schnittherstellung und -bearbeitung von Hart- und Weichgewebe. Tierversuche werden unter Eigenregie in Kooperation mit dem Inst. 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 Inst. 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

Ausgewähltes Forschungsprojekt der Abt. TExoPro - Technische Realisierung von transkutanen, knochenverankerten Extremitätenprothesen zur Verbesserung der Mobilität und Sicherheit bei amputierten Patienten

Im Jahre 2007 wurde unter der Federführung der Orthopädischen Klinik der MHH ein interdisziplinäres Verbundprojekt zur technischen Realisierung von knochenverankerten Extremitätenprothesen ins Leben gerufen. Solche Systeme (Abb. 1) ermöglichen dem Amputierten eine deutlich besser Prothesenkontrolle und damit eine verbesserte Mobilität und Propriozeption über die Prothese. Allerdings ist aktuell der routinemäßige klinische Einsatz solcher Systeme wegen hoher Komplikationsraten und ungenügender Anpassung bestehender Systeme an die besonderen Anforderungen noch nicht möglich. Das übergeordnete Ziel dieses Projektes „TExoPro" liegt in der Erforschung der limitierenden Faktoren für eine solche Versorgung mit dem ungelösten Problem der permanenten infektfreien Implantatdurchleitung durch die Haut und der veränderten Lasteinleitung in das menschliche Skelett durch die direkte Prothesenanbindung. Hier besteht die potenzielle Gefahr des Prothesenversagens und die schwerwiegender Verletzungen in Sturz- und Unfallsituationen mit der abgeleiteten Notwendigkeit der Entwicklung eines Sicherheitselementes zur Vermeidung gravierender Sturzfolgen.

In den Vergangenen Jahren wurden vor diesem Hintergrund drei konkrete Teilprojekte (TP) unter der Beteiligung und Koordination der Orthopädischen Klinik bearbeitet: (TP1) Entwicklung innovativer Oberflächenbeschichtungen zur Verbesserung der perkutanen Prothesenausleitung, (TP2) genaue Analyse von Risikosituationen und Belastungsgrenzen einer knöchernen Prothesenanbindung im Hinblick auf periprothetische Frakturen und periossäre Prothesenbrüche und (TP3) Entwicklung von Sicherheitssystemen zur Vermeidung eben dieser periprothetischen Frakturen und möglichen Implantatbrüchen.

Im genannten ersten Teilprojekt des TExoPro wurden in enger Zusammenarbeit mit der Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde sowie dem Inst. für Technische Chemie der TU Braunschweig eine Vielzahl an synthetischen Polymerbeschichtungen für die Implantate im Bereich des Hautdurchtritts entwickelt. Für die angestrebte Verbesserung eines permanenten aseptischen Implantatdurchtritts durch die Haut sollen diese Oberflächenfunktionalisierungen gleichzeitig eine gute Biokompatibilität aufweisen, wie auch die Adhäsion von Bakterien am Implantat verhindern. Entsprechend wurden die synthetisierten Polymere zunächst im in-vitro-Bakterienmodell auf ihre antimikrobiellen Eigenschaften untersucht und charakterisiert, wie auch auf ihre Biokompatibilität gegenüber Hautfibroblasten. In der Weiterentwicklung und Selektion einzelner Polymere konnte im Ergebnis eine hinsichtlich dieser Eigenschaften optimierte Polymerbeschichtung entwickelt werden, die eine Reduktion der bakteriellen Adhäsion auf ihrer Oberfläche um 95% im Vergleich zum Standardwerkstoff

Abb. 1: Schematische Darstellung des Konzepts einer knochenverankerten und durch die Haut ausgeleiteten Extremitätenprothese.

Titan aufweist. Demgegenüber weist sie ebenso eine gute, dem polierten Titan vergleichbare, Biokompatibilität auf. Mit Nachweis dieser geforderten grundlegenden Eigenschaften steht somit ein vielversprechender Werkstoff für die geforderte Verbesserung des Haut-Implantat-Interfaces im Kontext der knochenverankerten Extremitätenprothesen für weitere Forschung zur Verfügung.

Diese Oberflächenbeschichtung wurde im weiteren Projektfortgang in einem eigens entwickelten Tiermodell mit transkutanen Implantatkörpern zur in-vivo-Überprüfung der Wirksamkeit eingesetzt (Abb. 2a und 2b).

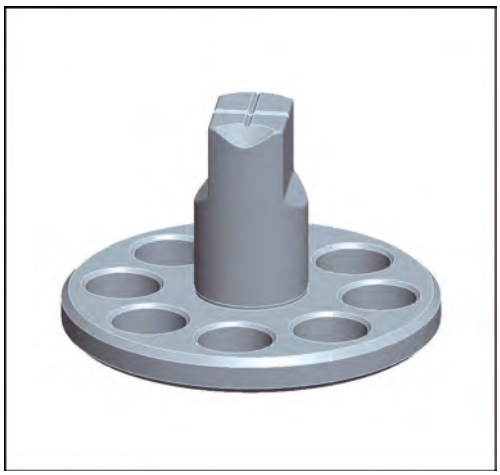


Abb. 2a: Transcutaner Implantatkörper für die in-vivo-Versuche.

Abb. 2b: Implantatkörper nach der Implantation am Rücken einer Maus.

Es erfolgt der direkte Vergleich der innovativen Oberflächenfunktionalisierung zum polierten Titanimplantat. Diese Untersuchungen sind derzeit Stand der Forschung und werden voraussichtlich im Sommer 2012 abgeschlossen werden.

In dem genannten zweiten Teilprojekt des TExoPro lag der Focus der Forschung auf der Identifizierung von möglichen Gefahrensituationen für amputierte Patienten und der genauen biomechanischen Analyse der zu erwartenden Kräfte, bzw. der Bestimmung von Belastungsgrenzen für die angestrebte knöcherne Verankerung von Extremitätenprothesen.

In destruktiven in-vitro-Untersuchungen an Kunstknochenmodellen und humanen Präparaten der oberen und unteren Extremitäten sind die maximalen Belastungsgrenzen der Implantatverankerung in verschiedenen Belastungsszenarien, wie etwa auf Biegung und Torsion, ermittelt worden. Die Ergebnisse spiegeln die maximale Belastbarkeit des Implantatinterfaces wider und stehen stellvertretend für die obere Belastungsgrenze für das zu entwickelnde Sicherheitssystem, bevor es zu einer periprothetischen Fraktur oder zu periossären Prothesenbrüchen kommen kann.

Um eine Einschätzung von Risikosituationen im Alltag von Amputierten der unteren Extremität zu bekommen, ist eine Umfrage mit anschließender Risikoanalyse durch das Inst. für Medizintechnik der TU Berlin durchgeführt worden. Zusammen mit einer Analyse von Gefährdungssituationen im Ganglabor der Otto Bock HealtCare sind verschiedene Sturzszenarien festgelegt worden, die eine hohe mechanische Belastung auf die Implantatverankerung vermuten lassen. Für die Bestimmung der tatsächlich auftretenden Belastungen im Bereich der Prothesenanbindung ist im Labor für Biomechanik und Biomaterialien der Orthopädischen Klinik ein Mehrkörpermodell entwickelt und validiert worden (Abb. 3).

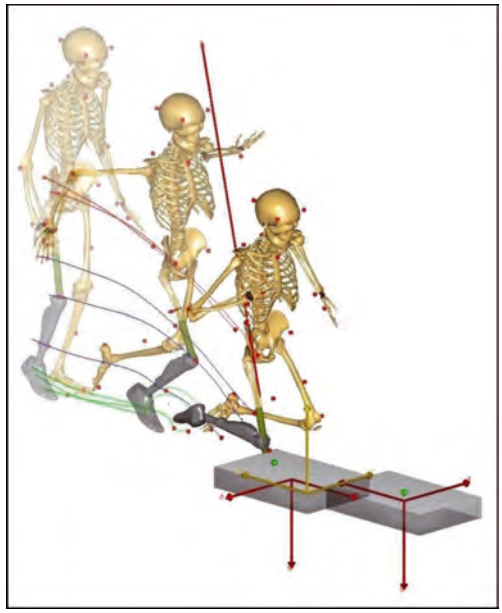


Abb. 3: Simulation eines Sturzszenarios von einem einseitig Oberschenkelamputierten in der Mehrkörpersimulation.

Mit diesem Modell werden die Belastungen in den zuvor festgelegten Risikosituationen mittels inverser Dynamik berechnet. Die Mehrkörpersimulation bietet somit den Vorteil von Untersuchungsmöglichkeiten, die aus medizinischen und ethischen Gründen am Patienten nicht möglich wären. Die Ergebnisse der Mehrkörpersimulation zeigen, dass es mögliche Sturzszenarien gibt, die Belastungen hervorrufen können, die im Bereich der maximalen Belastbarkeit des Implantatinterfaces liegen. Eine anschließende Finite-Elemente-Simulation, die mit den Daten aus der Mehrkörpersimulation durchgeführt wurde, wies hohe Spannungen im Bereich des Femurhalses nach, die oberhalb der Belastungsgrenze von 160 MPa für humane Knochen liegen. Dies zeigt deutlich die Bedeutsamkeit eines Sicherheitselementes, welches zuverlässig vor solchen Überlastungen schützen soll.

Aus diesen bestimmten Eckdaten wurde im weiteren Projektfortgang in enger Zusammenarbeit mit dem Industriepartner Otto Bock HealthCare ein Pflichtenheft für die Anforderungen an das angestrebte Sicherheitselement gestellt. Da aus den Ergebnissen eine Vielzahl unterschiedlicher Anforderungen deutlich wird, konzentriert sich die aktuelle Entwicklungsarbeit auf grundsätzliche Konzepte der Lastminimierung durch ein Sicherheitselement und auf die Realisierung der übrigen Anforderungen für eine Alltagstauglichkeit. Bisher wurden zwei unterschiedliche Konstrukte als Prototypen entworfen, die derzeit in Kooperation mit dem Inst. für Medizintechnik der TU Berlin biomechanisch evaluiert werden.

Die Arbeit wird unterstützt durch das Verbundprojekt Technische Realisierung von transkutanen, knochenverankerten Extremitätenprothesen zur Verbesserung der Mobilität und Sicherheit bei amputierten Patienten (TExoPro).

■ Projektleitung: Calließ, Tilman (Dr. med.), Witte, Frank (PD Dr. med.), Bartsch, Ivonne (Dr. med. vet.), Welke, Bastian (Dipl.-Ing.), Olender, Gavin (M.Sc.), Windhagen, Henning (Prof. Dr. med.), Hurschler, Christof (Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Heuer W, Stiesch-Scholz M, Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde der MHH, Menzel H, Inst. für Technische Chemie, Technische Universität Braunschweig, Kraft M, Inst. für Konstruktion, Mikro- und Medizintechnik, Technische Universität Berlin, Skiera R, Meyer M, Blumentritt S, Mosler L, Otto Bock HealthCare GmbH; Förderung: Deutsches Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Weitere Forschungsprojekte

AIF - Magnesium-Implantat zur Fusion an der HWS

■ Projektleitung: Daentzer, Dorothea (Dr. med.); Kooperationspartner: Universität Hannover, RWTH Aachen; Förderung: AiF

Anatomische Varianten des chiasma plantare

■ Projektleitung: Plaaß, Christian (Dr. med.); Kooperationspartner: Anatomie der MHH; Förderung: Orth. Kl.-intern

Developement of Nanostructured Magnesium Alloys as Biomaterials

■ Projektleitung: Witte, Frank (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Techion, Haifa, Israel; Förderung: Germ-Israeli Foundation (GIF)

Degradable Osteosynthese-Systeme

■ Projektleitung: Waizy, Hazibullah (Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für kleine Haustiere, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover; Inst. für Kontinuumsmechanik, Leibniz Universität Hannover; Inst. für Werkstoffkunde (IW), Leibniz Universität Hannover; Inst. für Fertigungstechnik und Werkzeugmaschinen, Leibniz Universität Hannover; Förderung: DFG (SFB 599 - TP R6)

Design, prozesssichere Herstellung und Einsatzverhalten lasttragender resorbierbarer Großfragmentschrauben aus Magnesium

■ Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Inst. für Fertigungstechnik und Werkzeugmaschinen, Leibniz Universität Hannover, Syntellix AG Hannover; Förderung: DFG (SFB 599 - TP T3)

DFP-II Biomechanical testing of the Synthes Tomofix Medial Distal Femur Osteotomy Plate

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Limb deformity reconstruction unit, Department of Orthopaedics, Sint Maartensclinic, Woerden, The Netherlands; Förderung: Industrie

Entwicklung, umformtechnische Fertigung und Erprobung von patientenindividuellen Hüftprothesenpfannen

■ Projektleitung: Stukenborg-Colsman, Christina (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Unfallchirurgische Klinik, Medizinische Hochschule Hannover; Laser Zentrum Hannover; Förderung: DFG (SFB 599 - TP D13)

Implantate mit variabler Steifigkeit

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Unfallchirurgische Klinik, Medizinische Hochschule Hannover; Laser Zentrum Hannover; Förderung: DFG (SFB 599 - TP D10)

Implantatoberflächen

■ Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung; Inst. für Technische Chemie, Technische Universität Braunschweig; Förderung: DFG (SFB 599 - TP D7)

Keramikimplantate

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Inst. für Fertigungstechnik und Werkzeugmaschinen, Leibniz Universität Hannover; Förderung: DFG (SFB 599 - TP D4)

Klinische Nachuntersuchung nach H-TEP Infektion

■ Projektleitung: Lerch, Matthias (Dr. med.); Förderung: Orth. Kl.-intern

Magnesium-beschichtete Titanimplantate - Deutsch-Türkisches bilaterales Projekt

■ Projektleitung: Witte F (PD Dr. med.), Kaya AA; Förderung: Internationales Büro des BMBF

meb-GO; Messtechnik-basierte Gangbildoptimierung bei transfemural Amputierten

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: TU Berlin, IKMM, Fachgebiet Medizintechnik; TU Berlin, Inst. für Energie und Automatisierungstechnik, Fachgebiet Regelungssysteme; Rehabtech Research Lab GmbH; Otto Bock HealthCare GmbH; Förderung: BMBF, Innovationspreis Medizintechnik 2010, Fördermodul II (Innovationswettbewerb TRANSFER)

Mg-Verbindungen auf Dauerimplantaten

■ Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung; Inst. für Anorganische Chemie, Leibnitz Universität Hannover; Inst. für Werkstoffkunde, Leibnitz Universität Hannover; Förderung: DFG (SFB 599 - TP DR1)

MultiScaleHuman - Multi-scale Biological Modalities for Physiological Human Articulation

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Université de Genève (MIRALab, Coordinator, Schweiz); Les Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG, Schweiz); Universidade do Minho (UMINHO, Portugal); Consiglio Nazionale Delle Ricerche (CNR-IMATI, Italien); Softeco Sismat S.r.l. (Softeco, Italien); Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover (Welfenlab, Deutschland), Inst. für Mensch-Maschine-Kommunikation, FG Graphische Datenverarbeitung; Förderung: EU - Marie Curie Initial Training Networks (ITN) Call: FP7-PEOPLE-2011-ITN

Multizentrische Studie nach HemiCAP an den Femurkondylen

■ Projektleitung: Becher, Christoph (Dr. med.); Kooperationspartner: Arthrosurface Inc., U.S.A; Förderung: Industrie

Paradigm DCI - Biomechanische In-vitro-Testung einer dynamischen zervikalen Bandscheibenprothese an Schafs-Kadaver-HWS mit Roboter. Anschlussstudie - Biomechanischer Vergleich zwischen der Fusion, Bandscheibenprothetik und dynamischer Stabilisierung

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Paradigm Spine; Förderung: Industrie

Paradigm DCI - Biomechanische Untersuchung des DCIs zur BSP und Fusion an der humanen HWS

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Paradigm Spine; Förderung: Industrie

Partial Knee Clinix

■ Projektleitung: Calließ, Tilman (Dr. med.); Kooperationspartner: Inst. für Medizinische Informatik der MHH; Förderung: Deutsche Arthrosehilfe e.V.

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, Ltd Hannover (Labor für Biomechanik und Biomaterialien), Eisenberg (AG Experimentelle Rheumatologie), Mannheim (Labor für Biomechanik und experimentelle Orthopädie), München (Zentrum für muskuloskelettale Forschung der TUM), Heidelberg (Division of Experimental Orthopaedics), Aachen (IAM und Orthopädiche Klinik); Förderung: BMBF

Rare Earth Containing Mg Alloys as Bioamterials

■ 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: Klinisches und radiologisches Ergebnis nach Schulterprothesenimplantation

■ Projektleitung: Smith, Tomas (Dr. med.); Förderung: Orth. Kl.-intern

T2-mapping mit 3-Tesla-MRT nach Mikrofrakturierung am Talus

■ Projektleitung: Becher, Christoph (Dr. med.); Kooperationspartner: Radiologische Praxis am Raschplatz; Förderung: Orth. Kl.-intern

Totalendoprothesendesign

■ Projektleitung: Stukenborg-Colsman, Christina (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kooperationen: Inst. für Umformtechnik und Umformmaschinen, Leibniz Universität Hannover; Klinik für kleine Haustiere, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover; Förderung: DFG (SFB 599 - TP D6)

Verlaufsstudie nach LWS-Fusion

■ Projektleitung: Daentzer, Dorothea (Dr. med.); Förderung: Orth. Kl.-intern

Originalpublikationen

Becher C. Operative Therapie beim retropatellaren Knorpelschaden. Orthop Nachr; 2011;(2)14-15

Becher C, Kalbe C, Thermann H, Paessler HH, Laprell H, Kaiser T, Fechner A, Bartsch S, Windhagen H, Ostermeier S. Minimum 5-year results of focal articular prosthetic resurfacing for the treatment of full-thickness articular cartilage defects in the knee. Arch Orthop Trauma Surg; 2011;131(8):1135-1143

Becher C, Ostermeier S. HemiCAP® - ein Brückenbehandlungskonzept zwischen biologischer und konventioneller endoprothetischer Therapie. MOT; 2011;(3)13-19

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; 2011;96(2):303-309

Bobrowitsch E, Hurschler C, Olender G, Plaass C, Waizy H, Arnold H, Stukenborg-Colsman C. Digital stereophotogrammetry based on circular markers and zooming cameras: evaluation of a method for 3D analysis of small motions in orthopaedic research. Biomed Eng Online; 2011;10:12

Bouguecha A, Weigel N, Behrens BA, Stukenborg-Colsman C, Waizy H. Numerical simulation of strain-adaptive bone remodelling in the ankle joint. Biomed Eng Online; 2011;10:58

Broese M, Toma I, Haasper C, Simon A, Petri M, Budde S, Wehmeier M, Krettek C, Jagodzinski M. Seeding a human tendon matrix with bone marrow aspirates compared to previously isolated hBMSCs - An in vitro study. Technol Health Care; 2011;19(6):469-479

Calließ T, Sluszniak M, Heuer W, Winkel A, Bartsch I, Witte F, Stiesch M, Menzel M, Windhagen H. TExoPro - Antimikrobielle, biokompatible Oberflächenbeschichtung für ein permanentes infektfreies Haut-Implantat-Interface in der Konzeption von osseointegrierten, transcutan ausgeleiteten Extremitätenprothesen. Orthopädie-Technik; 2011;62(5):340-346

Daentzer D. Für Sie gelesen: Osteoporose - Alendronat hilft!. Z Orthop Unfall; 2011;149(3):256

Daentzer D, Reichwald K, Floerkemeier T. Clinical outcome and complication rate after posterior arthrodesis of the lumbar spine: are there age-related differences? A comparative study. Technol Health Care; 2011;19(3):195-202

Daentzer D, Rudert M, Wirth CJ, Stukenborg-Colsman C. Reconstruction of the patella with an autogenous iliac graft: clinical and radiologic results in thirteen patients. Int Orthop; 2012;36(3):545-552

Ettinger M, Ettinger P, Lerch M, Radtke K, Budde S, Ezechieli M, Becher C, Thorey F. The NANOS short stem in total hip arthroplasty: a mid term follow-up. Hip Int; 2011;21(5):583-586

Ettinger M, Liodakis E, Haasper C, Hurschler C, Breitmeier D, Krettek C, Jagodzinski M. Tibiale Press-fit-Fixierungen von Beugesehnen zur Rekonstruktion des vorderen Kreuzbandes. Unfallchirurg; 2011;DOI: 10.1007/s00113-010-1944-z

Ettinger M, Wehrhahn T, Petri M, Liodakis E, Olender G, Albrecht UV, Hurschler C, Krettek C, Jagodzinski M. The fixation strength of tibial PCL press-fit reconstructions. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc; 2012;20(2):308-314

Floerkemeier T, Aljuneidi W, Reifenrath J, Angrisani N, Rittershaus D, Gottschalk D, Besdo S, Meyer-Lindenberg A, Windhagen H, Thorey F. Telemetric in vivo measurement of compressive forces during consolidation in a rabbit model. Technol Health Care; 2011;19(3):173-183

Floerkemeier T, Frosch KH, Wachowski M, Kubein-Meesenburg D, Gezzi R, Fanghänel J, Stürmer KM, Nägerl H. Physiologically shaped knee arthroplasty induces natural roll-back. Technol Health Care; 2011;19(2):91-102

Floerkemeier T, Stukenborg-Colsman C, Windhagen H, Waizy H. Correction of severe foot deformities using the Taylor spatial frame. Foot Ankle Int; 2011;32(2):176-182

Flörkemeier S. Für Sie gelesen: Knieendoprothese - Das Auftreten von Säumen bedeutet nicht unbedingt eine Lockerung. Z Orthop Unfall; 2011;149(4):376

Flörkemeier T. Hüftkopfnekrose: Eine Herausforderung - Kurzschaftprothese als Therapieoption bei Hüftkopfnekrose. Orthop Nachr; 2011;(Kongressausgabe 2)6

Grigull L, Sykora KW, Tenger A, Bertram H, Meyer-Marcotty M, Hartmann H, Bültmann E, Beilken A, Zivicnjak M, Mynarek M, Osthaus AW, Schilke R, Kollewe K, Lücke T. Variable disease progression after successful stem cell transplantation: Prospective follow-up investigations in eight patients with Hurler syndrome. Pediatr Transplant; 2011;15(8):861-869

Hornberger H, Witte F, Hort N, Mueller W-D. Effect of fetal calf serum on the corrosion behaviour of magnesium alloys. Materials Science and Engineering: B; 2011;176(20):1746-1755

Kaufmann MM, Müller-Rath R, Philipps B, Siebert CH. Arthroskopische Behandlung als stationäre Leistung. DRGs als Grundlage der Erlöskalkulation und Leistungssteuerung. Arthroskopie; 2011;24(3):216-221

Kenawey M, Liodakis E, Krettek C, Ostermeier S, Horn T, Hankemeier S. Effect of the lower limb rotational alignment on tibiofemoral contact pressure. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc; 2011;19(11):1851-1859

Knudsen L, Waizy H, Fehrenbach H, Richter J, Wahlers T, Wittwer T, Ochs M. Ultrastructural changes of the intracellular surfactant pool in a rat model of lung transplantation-related events. Respir Res; 2011;12:79

Kuether G, Dietrich B, Smith T, Peter C, Gruessner S. Atraumatic osteonecrosis of the humeral head after influenza A-(H1N1) v-2009 vaccination. Vaccine; 2011;29(40):6830-6833

Lerch M. Knorpelschaden - Mit MRT biochemisch nachweisbar. Z Orthop Unfall; 2011;149(1):3

Lerch M, Olender G, Angrisani N, Rittershaus D, Meyer-Lindenberg A, Thorey F, Windhagen H, Hurschler C. The impact of seating forces from a cementless femoral component in hip resurfacing arthroplasty on the femoral head-a cadaver study using mu-CT analysis. Technol Health Care; 2011;19(1):29-36

Lerch M, von der Haar-Tran A, Windhagen H, Behrens BA, Wefstaedt P, Stukenborg-Colsman CM. Bone remodelling around the Metha short stem in total hip arthroplasty: a prospective dual-energy X-ray absorptiometry study. Int Orthop; 2012;36(3):533-538

Leumann A, Valderrabano V, Plaass C, Rasch H, Studler U, Hintermann B, Pagenstert GI. A novel imaging method for osteochondral lesions of the talus-comparison of SPECT-CT with MRI. Am J Sports Med; 2011;39(5):1095-1101

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

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

Müller O, Donner S, Klinder T, Dragon R, Bartsch I, Witte F, Krüger A, Heisterkamp A, Rosenhahn B. Model based 3D segmentation and OCT image undistortion of percutaneous implants. Med Image Comput Comput Assist Interv; 2011;14(Pt 3):454-462

Olender G, Pfeifer R, Müller CW, Gösling T, Barcikowski S, Hurschler C. A preliminary study of bending stiffness alteration in shape changing nitinol plates for fracture fixation. Ann Biomed Eng; 2011;39(5):1546-1554

Ostermeier S. Gonarthrose - Ganganalyse nach Hyaluronsauretherapie. Z Orthop Unfall; 2011;149(1):4

Ostermeier S, Baum P. Akute Patellaluxation. MMW Fortschr Med; 2011;153(19):44

Ostermeier S, Stukenborg-Colsman C. Quadriceps force after TKA with femoral single radius. Acta Orthop; 2011;82(3):339-343

Paessler HH, Becher C. Das Patellofemorale Gelenk: konservative und operative Therapie. ATOS-News; 2011;18:34-40

Pangalos M, Bintig W, Schlingmann B, Feyerabend F, Witte F, Begandt D, Heisterkamp A, Ngezahayo A. Action potentials in primary osteoblasts and in the MG-63 osteoblast-like cell line. J Bioenerg Biomembr; 2011;43(3):311-322

Patzer T, Rundic JM, Bobrowitsch E, Olender GD, Hurschler C, Schofer MD. Biomechanical comparison of arthroscopically performable techniques for suprapectoral biceps tenodesis. Arthroscopy; 2011;27(8):1036-1047

Patzer T, Santo G, Olender GD, Wellmann M, Hurschler C, Schofer MD. Suprapectoral or subpectoral position for biceps tenodesis: biomechanical comparison of four different techniques in both positions. J Shoulder Elbow Surg; 2012;21(1):116-125

Petri M, Ettinger M, Dratzidis A, Liodakis E, Brand S, Albrecht UV, Hurschler C, Krettek C, Jagodzinski M. Comparison of three suture techniques and three suture materials on gap formation and failure load in ruptured tendons: a human cadaveric study. Arch Orthop Trauma Surg; 2011;DOI: 10.1007/s00402-011-1452-9

Petri M, Kruppa C, Haasper C, Broese M, Liodakis E, Krettek C, Hurschler C, Jagodzinski M. Effects of continuous perfusion on human bone marrow stromal cells seeded on a decellularized bovine Achilles tendon matrix. Technol Health Care; 2011;19(4):223-231

Petri M, Ufer K, Toma I, Becher C, Liodakis E, Brand S, Haas P, Liu C, Richter B, Haasper C, von Lewinski G, Jagodzinski M. Effects of perfusion and cyclic compression on in vitro tissue engineered meniscus implants. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc; 2012;20(2):223-231

Plaass C. Hüfttotalprothesen - Wie beeinflusst eine Beinlängendifferenz die Motorik der Patienten? Z Orthop Unfall; 2011;149(2):138

Plaass C, Clauss M, Ochsner PE, Ilchmann T. Influence of leg length discrepancy on clinical results after total hip arthroplasty-a prospective clinical trial. Hip Int; 2011;21(4):441-449

Remennik S, Bartsch I, Willbold E, Witte F, Shechtman D. New, fast corroding high ductility Mg-Bi-Ca and Mg-Bi-Si alloys, with no clinically observable gas formation in bone implants. Materials Science and Engineering: B; 2011;176(20):1653-1659

Richter BI, Turger A, Van der Meer M, Denkena B, Ostermeier S, Hurschler C. Wear Analysis of simplified Bioceramic Knee Implant Components including Machining Parameters. Biomedizinische Technik; 2011;56(Suppl1):DOI 10.1515/BMT.2011.404

Salunke P, Shanov V, Witte F. High purity biodegradable magnesium coating for implant application. Materials Science and Engineering B: Solid-State Materials for Advanced Technology; 2011;176(20):1711-1717

Staiger MP, Feyerabend F, Willumeit R, Sfeir CS, Zheng YF, Virtanen S, Müller WD, Atrens A, Peuster M, Kumta PN, Mantovani D, Witte F. Summary of the panel discussions at the 2nd Symposium on Biodegradable Metals, Maratea, Italy, 2010. Materials Science and Engineering: B; 2011;176(20):1596-1599

Thorey F. Femoro-azetabulares 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. 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

Thorey F, Weinert K, Weizbauer A, Witte F, Willbold E, Bartsch I, Hoffmann A, Gross G, Lorenz C, Menzel H, Windhagen H. Coating of titanium implants with copolymer supports bone regeneration: a comparative in vivo study in rabbits. J Appl Biomater Biomech; 2011;9(1):26-33

Voigt C, Kreienborg S, Megatli O, Schulz AP, Lill H, Hurschler C. How does a varus deformity of the humeral head affect elevation forces and shoulder function? A biomechanical study with human shoulder specimens. J Orthop Trauma; 2011;25(7):399-405

Wachowski MM, Floerkemeier T, Balcarek P, Walde TA, Schüttrumpf JP, Frosch S, Dathe H, Kertesz A, Stürmer KM, Frosch KH. Mittelfristige klinische und kernspintomografische Ergebnisse nach Refixation osteochondraler Fragmente mit resorbierbaren Implantaten. Z Orthop Unfall; 2011;149(1):61-67

Waizy H, Stukenborg-Colsman C, Abbara-Czardybon M, Emmerich J, Windhagen H, Frank D. Eine spezielle Weichteilplastik am Grosszehengrundgelenk bei Hallux-valgus-Operationen. Oper Orthop Traumatol; 2011;23(1):46-51

Waizy H, Windhagen H, Stukenborg-Colsman C, Floerkemeier T. Taylor spatial frame in severe foot deformities using double osteotomy: technical approach and primary results. Int Orthop; 2011;35(10):1489-1495

Wellmann M, Blasig H, Bobrowitsch E, Kobbe P, Windhagen H, Petersen W, Bohnsack M. The biomechanical effect of specific labral and capsular lesions on posterior shoulder instability. Arch Orthop Trauma Surg; 2011;131(3):421-427

Wellmann M, Bobrowitsch E, Khan N, Patzer T, Windhagen H, Petersen W, Bohnsack M. Biomechanical effectiveness of an arthroscopic posterior bankart repair versus an open bone block procedure for posterior shoulder instability. Am J Sports Med; 2011;39(4):796-803

Wellmann M, de Ferrari H, Smith T, Petersen W, Siebert CH, Agneskirchner JD, Hurschler C. Biomechanical investigation of the stabilization principle of the Latarjet procedure. Arch Orthop Trauma Surg; 2012;132(3):377-386

Willbold E, Kaya AA, Kaya RA, Beckmann F, Witte F. Corrosion of magnesium alloy AZ31 screws is dependent on the implantation site. Materials Science and Engineering B: Solid-State Materials for Advanced Technology; 2011;176(20):1835-1840

Willenborg H. Für Sie gelesen: Idiopathische juvenile Skoliose - Update 2011. Pädiatrie; 2011;23:68-69

Willenborg H. Trichterbrust-Behandlung: innovativ konservativ. Pädiatrie; 2011;23(3):223

Witte F, Bartsch I, Willbold E. Designing the Biocompatibility of Biohybrids. Adv Biochem Eng Biotechnol; 2011;DOI: 10.1007/10_2011_114

Buchbeiträge, Monografien

Seehaus F, Hurschler C. Die Model-Based RSA-Messmethode - ein Messinstrumentarium zur biomechanischen Beurteilung des In-vivo-Verhaltens von Endoprothesen. Lengerich: Pabst Science Publ., 2011. (Forschung, Innovation und Effizienz im Gesundheitswesen)

Siebert CH. Basketball. In: Engelhardt M, Dorr A[Hrsg.]: Sports orthopedics: [official manual of GOTS]. Berlin: Neunplus1, 2011. S. 501-507 (Edition Medizin)

Siebert CH. Rekonstruktion der Gelenklinie. In: Trieb Klemens, Heller Karl-Dieter, Wirtz Dieter C[Hrsg.]: Revisionsendoprothetik des Kniegelenks. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag GmbH Berlin Heidelberg, 2011. S. 259-268 ()

Siebert CH, Miltner O. Football. In: Engelhardt M, Dorr A[Hrsg.]: Sports orthopedics: [official manual of GOTS]. Berlin: Neunplus1, 2011. S. 489-492 (Edition Medizin)

Abstracts

2011 wurden 93 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Agneskirchner, JD (PD Dr. med.): Klinische und biomechanische Untersuchungen bei kniegelenksnahen Osteotomien.

Wellmann, Mathias (PD Dr. med.): Biomechanische Evaluation ossärer und kapsulo-labraler Stabilisatoren sowie operativer Therapieverfahren bei traumatisch bedingter Schulterinstabilität.

Promotionen

Budde ,Stefan (Dr. med.): No effect in combining chondrogenic predifferentiation and mechanical cyclic compression on osteochondral constructs stimulated in a bioreactor.

El-Qarm, Tarek (Dr. med.): Untersuchung zur Häufigkeit von MRSA in einer orthopädischen Fachklinik in einer zufällig ausgewählten Stichprobe von Personen aus einer Region mit einer sehr hohen Nutztierdichte.

Jansen, Christina (Dr. med.): Biomechanische Untersuchungen zu intradiskalen Druckverhältnissen nach simulierter Fusion und arthroplastischem Bandscheibenersatz: eine Kadaverstudie an der polysegmentalen Halswirbelsäule beim Schaf.

Pastor, Marc-Frederic (Dr. med.): Untersuchung des Knochenstatus von 1820 Individuen aus Norddeutschland zur Deskription histomorphometrisch quantifizierbarer Unterschiede zwischen Frauen und Männern.

Radtke, Kerstin (Dr. med.): Radiologische Analyse der Beinachse in Abhängigkeit von der Rotation der Ganzbeinaufnahme nach Implantation einer Knietotalendoprothese.

Richte,r Berna Ida (Dr. rer. biol. hum.): Hochleistungskeramiken als Material für Knieendoprothesen: Modifizierungsmöglichkeiten zur Erhöhung der Bruchzähigkeit = High-performance ceramics as a material for knee prostheses: modification options to increase the fracture toughness.

Schlüter, Caroline (Dr. med.): Biomechanische Untersuchungen zur Primärstabilität von drei monosegmentalen ventralen Plattensystemen im Vergleich zur dorsalen monosegmentalen transpedikulären Instrumentierung an der bovinen Lendenwirbelsäule.

Sturm, Jan (Dr. med.): Evaluation des Einflusses unterschiedlicher degradabler intramedullärer Implantate auf die Knochenheilung mittels in-vivo Steifigkeitserfassung im Tiermodel.

Weinert, Kerstin (Dr. med.): Oberflächenfunktionalisierung von Titanimplantaten mit Copolymer+BMP2 zur Verbesserung der Osteointegration.

Bachelor

Frank Berrit (B.Sc.): Entwicklung einer Methode zur Untersuchung der Facettenartikulation der Wirbelsäule anhand CT-basierter Modelle und experimentell ermittelter Kinematik.

Wissenschaftspreise

Wellmann, Mathias (PD Dr. med.), Smith, Tomas (Dr. med.), Siebert, Christian H. (Prof. Dr. med.), Hurschler, Christof (Dr.-Ing.): Ausgezeichnet im Rahmen des 28. Kongresses der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA) in Regensburg im September der AGA-medi-Award. Ausgezeichnet wurden diese Personen mit drei weiteren Personen für die Studie „Biomechanical investigation of the stabilization mechanism of the Latarjet procedure"; Gesellschaft für Orthopädisch-Traumatologische Sportmedizin (GOTS) in München der Best-Paper-Preis für seinen Vortrag „Der biomechanische Stellenwert der horizontalen Instabilität bei Akromioklaviculargelenks-Verletzungen".

Willenborg, Hannelore: Posterpreis: Vereinigung für Kinderorthopädie für die Arbeit „Kopforthesen-Therapie".

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Windhagen, Henning (Prof. Dr. med.): von der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) zum 3. Vizepräsidenten der Gesellschaft gewählt. Er wird damit 2014 Präsident der Gesellschaft; 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; 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).

Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.): Gutachter: Journal of Biomechanics, Clinical Orthopaedics and Related Research (CORR), Annals of Biomedical Engineering, Clinical Biomechanics, BMC Muskuloskeletal Disorders, Journal of Rheology, Journal of Orthopaedic Research; Stellvertretender Sprecher: Cluster-Gang-Bewegungsanalyse des Forschungsnetzwerkes Muskuloskelettale Biomechanik (MSB-NET) - Sektion Grundlagenforschung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC).

Witte, Frank (PD Dr. med.): Gutachter: Nature Materials, Biomaterials, Journal Biomedical Materials Research A + B, Acta Biomaterialia, Journal of Materials Science: Materials in Medicine, Advanced Functional Materials, 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 Acta Biomaterialia, Journal of Materials Science and Engineering B, 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 Comittee der International Bone Research Association (IBRA); Vorstandsmitglied der European Young Society for Biomaterials (ESB); Arbeitskreisleiter „Magnesium-BIO-Werkstoffe" der Deutschen Gesellschaft für Materialkunde (DGM). Global Site Coordinator des NSF-Engineering Reseach Center for Revolutionizing Metallic Biomaterials; Adjunct Professor for Bioengineering, North Carolina A&T State University, Greensboro, NC, USA; Adjunct Professor for Bioengineering, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA.

Becher, Christoph (Dr. med.): Gutachter: Clinical Orthopaedics and Related Research (CORR), Journal of Biomechanics, Archieves of Orthopaedic and Trauma Surgery (AOTS), Knee Surgery, Sports Traumatology and Arthroscopy (KSSTA), BMC Muskuloskeletal Disorders, Current Orthopaedic Practice, Cartilage; Advisory Board Mitglied von Archieves 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, The Open Orthopaedics Journal.

Flörkemeier, Thilo (Dr. med.): Gutachter: Journal International Orthopaedics.

Lerch, Matthias (Dr. med.): Gutachter: Journal of Orthopaedic Research, The Open Orthopaedics Journal, International Orthopaedics.

Lewinski, von, Gabriela (PD Dr. med.): Gutachter: American Journal Sports Medicine, Knee Surgery Sport Traumatology Arthroscopy (KSSTA), Clinical Orthopaedics and Related Research (CORR), Journal of Biomechanics; Ausgewiesene Ausbilderin für „Minimal-invasive Hüftoperation" und „Hüft-Navigation" der Aesculap Academy.

Ostermeier, Sven (PD Dr. med.): Gutachter: Journal of Biomechanics, Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery, Clinical Orthopaedics and Related Research, Medical Science Monitor, BMC Musculoskeletal 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 PhaseII und III-Studien.

Seehaus, Frank (Dr. rer. biol. hum.): Koordinator: Cluster-Gang-Bewegungsanalyse des Forschungsnetzwerkes Muskuloskelettale Biomechanik (MSB-NET) - Sektion Grundlagenforschung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC).

Siebert, Christian H. (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliches Beiratsmitglied von Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin und Sportorthopädie-Sporttraumatolgie; Kongresspräsidenten der Gesellschaft für Orthopädisch-Traumatologische Sportmedizin; Fachbeirat des VLOU; Gutachter für das BundesInst. für Sportwissenschaft.;Schrift führer Sektion Sportortopädie-Sporttraumatologie der DGOOC. Bei der Tagung des Hauptausschusses des Behinderten-Sportverbands Niedersachsen (BSN) in der Region Osnabrück von den 24 Delegierten zum Vizepräsidenten des Bereichs Medizin gewählt; Vize Präsident GOTS.

Smith, Tomas (Dr. med.): Ausgewiesener Ausbilder für Schulterendoprothetik des DePuy Inst.es.

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).

Thorey, Fritz (PD Dr. med.): Gutachter: Journal of Orthopaedic Research; Editorial Board Mitglied von Clinical Medicine: Case Reports - Bereich "Arthritis & Musculoskeletal Disorders" (Libertas Academica Press), Medical Equipment Insights (Libertas Academica Press); Ausgewiesener Ausbilder für „Minimal-invasive Hüftoperation" und „Hüft-Navigation" der Aesculap Academy.

Waizy, Hazibullah (Dr. med.): Gutachter: Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery, Fuß und Sprunggelenk; Instructor der Deutsche Assoziation für Fuß und Sprunggelenk e.V. (D.A.F).

Wellmann, Mathias (PD Dr. med): Gutachter: Journal of Orthopaedic Research, Journal of Arthroscopy and Related Research.

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 intraoperativen Bildgebung mit navigations- und robotikgestützten Verfahren in den chirurgischen Alltag und beschäftigt sich mit robotergesteuerten Frakturrepositionen und erhöht damit die Präzision des Eingriffes. Standardeingriffe wie Operationen an der Wirbelsäule und am Becken, Osteotomien mit Achskorrekturen und Frakturversorgung langer Röhrenknochen und die Endoprothetik des Kniegelenkes werden routinemäßig navigiert durchgeführt.
Die Arbeitsgruppe Tissue Engineering beschäftigt sich mit dem Einsatz mesenchymaler Stammzellen zur Generierung von Matrices, die in der Überbrückung knöcherner Defekte und zur Rekonstruktion von Bändern und Sehnen herangezogen werden sollen. Die optimierten Konstrukte werden in vivo im Klein- und Großtiermodell getestet und 2007 bereits erstmalig beim Menschen für die Rekonstruktion der Femurkondylen verwendet.
Die Arbeitsgruppen Biomechanik, Sporttraumatologie, Wirbelsäulenverletzungen, Becken und Hüftverletzungen, Knochentumoren, und Rheuma- und Handchirurgie sowie Fußchirurgie widmen sich spezifischen klinischen und experimentellen Fragesellungen der operativen Versorgung von Verletzungen in den jeweiligen Teilgebieten der orthopädischen Unfallchirurgie.
Die Unfallchirurgische Klinik hat national wie international eine führende Stellung eingenommen in vielen hier angeführten Forschungsprojekten und weist somit ein Spektrum auf, was den gesamten Forschungsbereich der Unfallchirurgie incl. begleitender Forschungsgebiete wie Schock und Sepsis abdeckt.

Forschungsprojekte

Hypothermie beim polytraumatisierten Patienten

Unter einer Hypothermie versteht man im Allgemeinen das Absinken der Körperkerntemperatur auf unter 35°C [1]. Der Schweregrad der Hypothermie wird dabei als mild, moderat oder schwer klassifiziert. Bei der Beurteilung von Schwerverletzten erweist sich die Verwendung einer modifizierten Skala als sinnvoll. Die kritische Körperkerntemperatur bei Traumapatienten, unterhalb derer es zu einem signifikanten Anstieg der Mortalität kommt liegt bei 34°C [2]. Das Ausmaß der Hypothermie korreliert dabei mit der Gesamtverletzungsschwere [3].

Abhängig von der Ursache werden eine endogene, akzidentelle und kontrolliert-induzierte Hypothermie unterschieden. Die endogene Hypothermie entsteht durch eine metabolische Dysfunktion mit verminderter Wärmeproduktion (Hypothyreoidismus, Hypoglykämie, Hypoadrenalismus, Hypopituitarismus) oder durch eine zentral-nervöse Störung

mit insuffizienter Thermoregulation (Tumor, Schädel-Hirn-Trauma) [4]. Die akzidentelle Hypothermie ist gekennzeichnet durch einen unbeabsichtigten Abfall der Körperkerntemperatur in Folge einer Kälteexposition ohne endogene Dysfunktion der Thermoregulation. Mit einer Inzidenz von bis zu 66% bei Aufnahme im Schockraum sind Schwerverletzte besonders gefährdet für das Auftreten einer akzidentellen Hypothermie [5-8]. Die akzidentelle Hypothermie beim Polytrauma scheint, mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung posttraumatischer Komplikationen [9] und einer gesteigerten Mortalitätsrate assoziiert zu sein [10]. In diesem Zusammenhang wird jedoch die Rolle der akzidentellen Hypothermie als unabhängiger prognostischer Faktor weiterhin kontrovers diskutiert [7, 9-14]. In aktuellen Studien, u.a. auch unserer Forschungsgruppe, konnte eine prognostische Bedeutung der akzidentellen Hypothermie lediglich im Zusammenhang mit der Verletzungsschwere nachgewiesen werden [5, 15]. Die kontrolliert-induzierte Hypothermie durch aktive Kühlung wird aufgrund ihrer zytoprotektiven Effekte therapeutisch eingesetzt in der elektiven Chirurgie (z.B. Herz-Thorax-Gefäßchirurgie) sowie zur Verbesserung der neurologischen Ergebnisse nach Reanimation. In tierexperimentellen Studien konnten günstige Effekte einer kontrolliert-induzierten Hypothermie im Sinne einer Reduktion der hypoxischen Organschädigung, des Auftretens eines Multiorganversagens und der Mortalität auch nach hämorrhagischem Schock beobachtet werden [16-19]. Dementsprechend können potentiell protektive Effekte einer kontrolliert-induzierten Hypothermie auch bei der Behandlung von polytraumatisierten Patienten vermutet werden. Diesbezüglich fehlen jedoch bisher Ergebnisse aus experimentellen Studien mit klinisch relevanten Traumamodellen. Gefördert durch die Else-Kröner-Fresenius-Stiftung konnte im Jahr 2011 Iim Rahmen eines Kooperationsprojektes mit dem

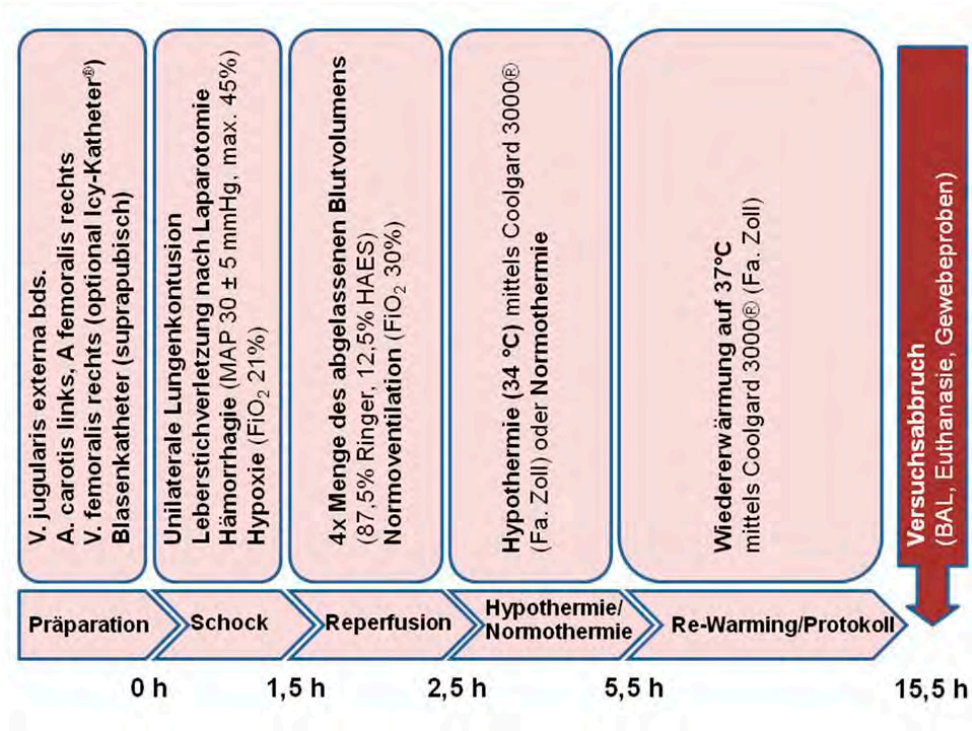


Abb. 1: Schematische Darstellung des Versuchsablaufes

Ludwig-Boltzmann-Inst. in Wien und den unfallchirurgischen Universitätskliniken Hannover, Düsseldorf, Marburg, Kiel und Aachen konnte hierzu ein klinisch relevantes Polytrauma-Modell mit Blutungsneigung am Schwein etabliert werden.

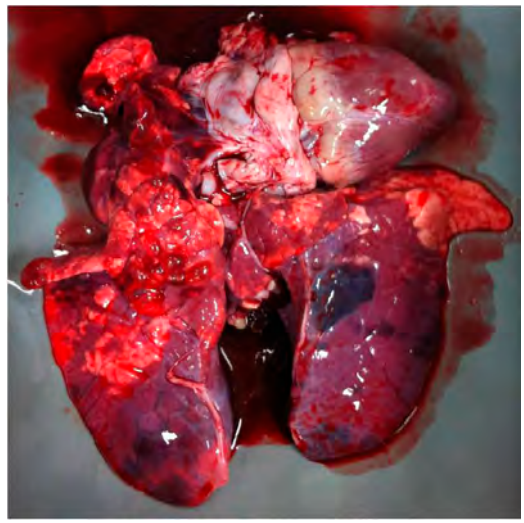


Abb. 2: Stumpfes Thoraxtrauma mittels Bolzenschussgerät

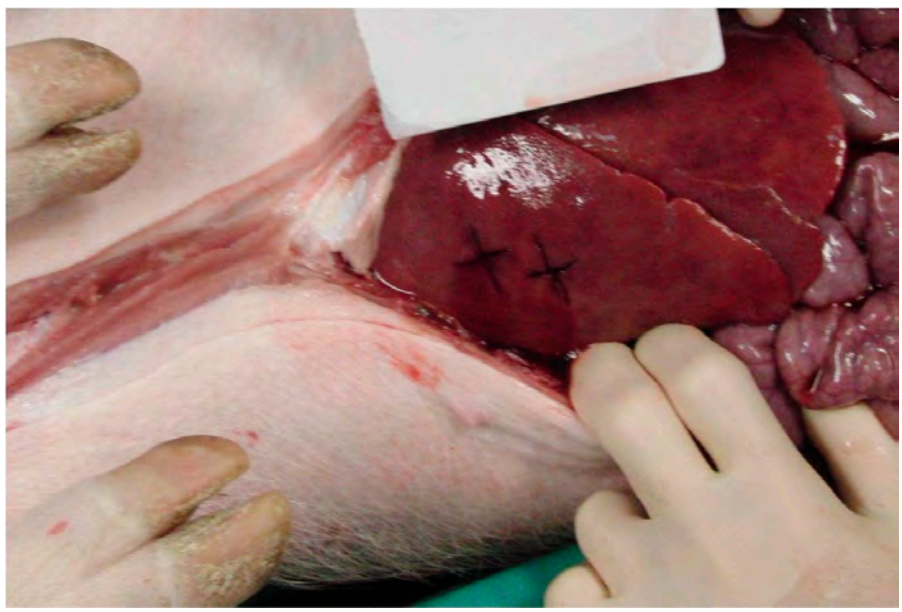


Abb. 3: Leberstichverletzung

Wie in den Abbildungen 1-3 dargestellt handelt sich im Detail um eine Kombinationsverletzung aus stumpfem Thoraxtrauma (unilaterale Lungenkontusion mittels Bolzenschussgerät), penetrierendem Abdominaltrauma (2fache Leberstichverletzung) und Druck-kontrollierter Hämorrhagie (MAP 30 ± 5 mmHg, max. 45% des zirkulierenden Blutvolumens, Hypoxie FiO2 21%). In diesem Traumamodell wurden die Effekte einer milden, kontrolliert-induzierten Hypothermie von 34°C auf die Hämodynamik, Lungenfunktion, Gerinnung, Leber- und Nierenfunktion sowie auf die posttraumatische Inflammation untersucht. Dabei zeigt sich ein positiver Einfluss einer therapeutischen Hypothermie auf das posttraumatische Lungenversagen gemessen am Horrowitz-Quotienten und der pulmonalen Compliance.

Ähnliche protektive Effekte der kontrolliert-induzierten Hypothermie ließen sich auch für die Leber- und Nierenfunktion nachweisen. So konnte ein deutlich niedrigerer Anstieg der renalen Retentionsparameter (Harnstoff) und der Transaminasen der Leber (AST, ALT) unter dem Einfluss der therapeutischen Hypothermie gemessen werden. Darüber hinaus konnten wir immunmodulatorische Effekte einer kontrolliert-induzierten Hypothermie nachweisen mit Reduktion der pro-inflammatorischen Immunantwort gemessen am systemischen Interleukin-6. Ebenso führte die therapeutische Hypothermie zu einer Suppression der lokalen Immunantwort in der Leber mit signifikanter Herabsetzung der hepatischen IL-6-Genexpression. Bezüglich des Gerinnungssystems führte die induzierte Hämorrhagie mit nachfolgender Dilution zu einer signifikanten Beeinflussung der Hämostase gemessen an den Globalparametern (Thrombozytenzahl, Quick-Wert, aPTT) sowie der Multiplate®-Analyse. Dabei zeigten sich keine Unterschiede abhängig von der induzierten Hypothermie. In den ROTEM®-Analysen konnte ebenfalls eine Beeinträchtigung der Gerinnung durch die Trauma-Induktion nicht aber durch die Hypothermie nachgewiesen werden.

Im weiteren Versuchsablauf konnten keine signifikanten Unterschiede abhängig von der induzierten Hypothermie nachweisen werden. Zusammenfassend scheint eine kontrolliert-induzierte Hypothermie auch in einem porcinen Polytrauma-Modell günstige Effekte auf die verschiedenen Organsysteme zu besitzen, ohne dabei die Gerinnungssituation in der hyperkoagulatorischen Spezies Schwein entscheidend zu kompromittieren. Somit könnte die Induktion einer therapeutischen Hypothermie in der Frühphase der Behandlung von polytraumatisierten Patienten nach vorheriger Stabilisierung, potentiell den klinischen Verlauf und das Outcome von Schwerverletzten verbessern. Ob und in wieweit z.B. die immunmodulatorischen Effekte der therapeutischen Hypothermie mit Reduktion der pro-inflammatorischen Immunantwort sekundär zu einer erhöhten Infektanfälligkeit führen, muss allerdings in weiteren Studien mit einem längeren Nachbeobachtungszeitraum geklärt werden.

Literatur:

1. Segers MJ, Diephuis JC, van Kesteren RG, van der Werken C: Hypothermia in trauma patients. Unfallchirurg 1998, 101(10):742-749.

2. Tsuei BJ, Kearney PA: Hypothermia in the trauma patient. Injury 2004, 35(1):7-15.

3. Stoner HB: Responses to trauma: fifty years of ebb and flow. Circ Shock 1993, 39(4):316-319.

4. Reuler JB: Hypothermia: pathophysiology, clinical settings, and management. Ann Intern Med 1978, 89(4):519-527.

5. Mommsen P, Andruszkow H, Fromke C, Zeckey C, Wagner U, van Griensven M, Frink M, Krettek C, Hildebrand F: Effects of accidental hypothermia on posttraumatic complications and outcome in multiple trauma patients. Injury.

6. Gregory JS, Flancbaum L, Townsend MC, Cloutier CT, Jonasson O: Incidence and timing of hypothermia in trauma patients undergoing operations. J Trauma 1991, 31(6):795-798; discussion 798-800.

7. Luna GK, Maier RV, Pavlin EG, Anardi D, Copass MK, Oreskovich MR: Incidence and effect of hypothermia in seriously injured patients. J Trauma 1987, 27(9):1014-1018.

8. Hildebrand F, Giannoudis PV, van Griensven M, Chawda M, Pape HC: Pathophysiologic changes and effects of hypothermia on outcome in elective surgery and trauma patients. Am J Surg 2004, 187(3):363-371.

9. Beilman GJ, Blondet JJ, Nelson TR, Nathens AB, Moore FA, Rhee P, Puyana JC, Moore EE, Cohn SM: Early hypothermia in severely injured

trauma patients is a significant risk factor for multiple organ dysfunction syndrome but not mortality. Ann Surg 2009, 249(5):845-850.

10. Jurkovich GJ, Greiser WB, Luterman A, Curreri PW: Hypothermia in trauma victims: an ominous predictor of survival. J Trauma 1987, 27(9):1019-1024.

11. Gentilello LM, Jurkovich GJ, Stark MS, Hassantash SA, O'Keefe GE: Is hypothermia in the victim of major trauma protective or harmful? A randomized, prospective study. Ann Surg 1997, 226(4):439-447; discussion 447-439.

12. Wang HE, Callaway CW, Peitzman AB, Tisherman SA: Admission hypothermia and outcome after major trauma. Crit Care Med 2005, 33(6):1296-1301.

13. Ireland S, Endacott R, Cameron P, Fitzgerald M, Paul E: The incidence and significance of accidental hypothermia in major trauma-a prospective observational study. Resuscitation, 82(3):300-306.

14. Steinemann S, Shackford SR, Davis JW: Implications of admission hypothermia in trauma patients. J Trauma 1990, 30(2):200-202.

15. Trentzsch H, Huber-Wagner S, Hildebrand F, Kanz KG, Faist E, Piltz S, Lefering R: Hypothermia for prediction of death in severely injured blunt trauma patients. Shock, 37(2):131-139.

16. Kentner R, Rollwagen FM, Prueckner S, Behringer W, Wu X, Stezoski J, Safar P, Tisherman SA: Effects of mild hypothermia on survival and serum cytokines in uncontrolled hemorrhagic shock in rats. Shock 2002, 17(6):521-526.

17. Chen Z, Chen H, Rhee P, Koustova E, Ayuste EC, Honma K, Nadel A, Alam HB: Induction of profound hypothermia modulates the immune/inflammatory response in a swine model of lethal hemorrhage. Resuscitation 2005, 66(2):209-216.

18. Norio H, Takasu A, Kawakami M, Saitoh D, Sakamoto T, Okada Y: Rapid body cooling by cold fluid infusion prolongs survival time during uncontrolled hemorrhagic shock in pigs. J Trauma 2002, 52(6):1056-1061; discussion 1061.

19. Takasu A, Norio H, Gotoh Y, Sakamoto T, Okada Y: Effect of induced-hypothermia on short-term survival after volume-controlled hemorrhage in pigs. Resuscitation 2003, 56(3):319-328.

■ Projektleitung: Hildebrand, Frank (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Universität Düsseldorf, Marburg, Aachen, Kiel; Förderung: Else Kröner Fresenius Stiftung

Weitere Forschungsprojekte

Vergleichende biomechanische Untersuchung verschiedener Arthrodeseverfahren am Fingermittelgelenk

■ Projektleitung: Gaulke, Ralph (PD Dr. med.); Förderung: Traumastiftung

Tissue Engineering eines osteochondralen Konstrukts in kurzer Zeit

■ Projektleitung: Haasper, Carl (PD Dr. med. M.Sc.); Jagodzinski, Michael (Prof. Dr.); Kooperationspartner: PD Dr.-Ing. C. Hurschler, MHH Orthopädie; Förderung: AO, Industrie

Penetrationsanalyse mesenchymaler Stammzellen in einem Kollagen I Gel

■ Projektleitung: Haasper, Carl (PD Dr. med. M.Sc.); Jagodzinski, Michael (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

Migration von humanen stromalen Zellen aus dem Knochenmark in CaReS 1S

■ Projektleitung: Haasper, Carl (PD Dr. med. M.Sc.); Förderung: Industrie

In vivo-Test eines osteochondralen Konstrukts im Mini-Pig

■ Projektleitung: Günther, Daniel; Haasper, Carl (PD Dr. med. M.Sc.); Jagodzinski, Michael (Prof. Dr.)

Osteochondrale Defektdeckung am Göttinger Miniaturschwein

■ Projektleitung: Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Andreae, Arnim (Dr.) Klinik für kleine Klauentiere, Tierärztliche Hochschule Hannover; Frank Witte (PD Dr. med.), Labor für Biomaterialien und Biomechanik (LBB), Orthopädische Klinik im Annastift, Hannover; Christof Hurschler (PD Dr. Ing.), Labor für Biomaterialien und Biomechanik (LBB), Orthopädische Klinik im Annastift, Hannover; Förderung: AO Foundation, Förderung 05-H74

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.); Haasper, Carl (PD Dr. med. M.Sc.); 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

Pulmonale Protektion vor dem Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) nach hämorrhagischem Schock durch inhalatives Interleukin-10

■ Projektleitung: Frank Hildebrand (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Schwerpunkt Unfallchirurgie, Uniklinik Aachen; Förderung: Else-Kröner-Fresenius Stiftung

Die Bedeutung einer Trauma-Hämorrhagie auf die Entwicklung von Osteoblasten und Osteoklasten

■ Projektleitung: Claudia Neunaber (Dr. rer. nat.), Frank Hildebrand (Prof. Dr. med.); Förderung: HILF MHH

Langzeitergebnisse der Rehabilitation 10 Jahre nach SHT

■ Projektleitung: Hagen Andruszkow (Dr. med.), Frank Hildebrand (Prof. Dr. med.); Förderung: Hannover Rück

Einfluss einer selektiven Blockade des IL-6-Transsignaling auf die posttraumatische Entzündungsreaktion und Mortalität in einem murinen Polytrauma-Modell

■ Projektleitung: Philipp Mommsen (Dr. med.), Frank Hildebrand (Prof. Dr. med.); Förderung: Else Kröner Fresenius Stiftung

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 (PD Dr. Dr. med.) Klinik für Zahn- Mund- Kieferchirurgie; Förderung: AO Foundation, Förderung F-07-58K

Verbesserte Therapie von Knochendefekten durch Einsatz induzierter pluripotenter Stammzellen zur Erzeugung mesenchymaler Zelltypen

■ Projektleitung: Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hoffmann, Andrea (Prof. Dr. med.); Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik für Herz- Thorax- und Gefäßchirurgie; Förderung: DFG JA 1086/3-1

Untersuchung der Zellproliferation und Differenzierung von Arthrofibrosezellen unter mechanischer und pharmakologischer Stimulation

■ Projektleitung: Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: Steadman Foundation

Quadriceps vs. Hamstring Tendons for ACL-Rekonstruction (QuaHam-Studie)

■ Projektleitung: Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: Wolf Foundation

Beeinflussung der Knochenheilung durch Implantate mit variabler Steifigkeit auf Basis von Formgedächtnislegierungen.

■ Projektleitung: Gösling, Thomas (Prof. Dr. med.); Müller, Christian (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

Wirbelsäulenverletzungen im Straßenverkehr
■ Projektleitung: Müller, Christian (Dr. med.); Förderung: BAST

Verletzungen „besonderer" Verkehrsteilnehmer im Straßenverkehr
■ Projektleitung: Müller, Christian (Dr. med.); Förderung: BAST

Navigated reduction of tibial plateau impression fractures using the kyphon exact balloon.
■ Projektleitung: Panzica, Martin (Dr. med.); Förderung: Industrie

Entwicklung einer intraprothetischen Schraubenverankerung zur Versorgung periprothetischer Frakturen mit Weiterentwicklung der Prothesenbohrmaschine mit dem Ziel der Marktreife
■ Projektleitung: Brand, Stephan (Dr. med.), Gösling, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Inst. für Werkstoffkunde, Leibniz Universität Hannover, Prof. Dr. Ing. F. -W. Bach; Förderung: Industrie

IL-6 bei polytraumatisierten Kindern
■ Projektleitung: Frink, Michael (PD Dr. med.); Förderung: TUI-Stiftung

Schonende, roboterassistierte Reponierung von Knochenfrakturen am Beispiel des proximalen Femurs und des Femurschaftes im Rattenmodell
■ Projektleitung: Gösling, Thomas (Prof. Dr. med.), Hildebrand, Frank (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Westphal, Ralf; Förderung: DFG

Einflüsse von HTO auf der Sprunggelenksbiomechanik
■ Projektleitung: Liodakis, Emmanouil (Dr. med.); Kooperationspartner: Westphal, Ralf (Dr. med.), Inst. für Robotik Braunschweig; Förderung: Robert Mathys Inst.

Therapeutische Hypothermie in einem porcinen Polytrauma-Modell
■ Projektleitung: Hildebrand, Frank (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Universität Düsseldorf, Marburg, Aachen, Kiel; Förderung: Else-Kröner-Fresenius-Stiftung

Computer- und roboterassistierte Umstellungsosteotomie unter Verwendung neuartiger Osteotomieverfahren und kraft-/ momentenbasierter, robotischer Operationsplanung- und ausführung (CrUVOkramorO)
■ Projektleitung: Gösling, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Prof. F. Wahl (Prof. Dr. Ing.), Inst. für Robotik und Prozessinformatik, TU Braunschweig; Prof. F. Bach (Prof. Dr. Ing.), Inst. für Werkstoffkunde, Leibniz-Universität Hannover; Förderung: DFG

Roboterassistierte, sensorgeführte Reponierung von Frakturen der Röhrenknochen in den unteren und oberen Extremitäten des Menschen
■ Projektleitung: Gösling, Thomas (Prof. Dr. med); Kooperationspartner: F. Wahl (Prof Dr. Ing.), Inst. für Robotik und Prozessinformatik, TU Braunschweig; Förderung: DFG

Langzeitergebnisse des Repositionsergebnisses nach operativer Versorgung thorakolumbaler Wirbelkörperfrakturen
■ Projektleitung: Müller, Christian W. (Dr. med.)

Retrospektive Indikationsanalyse des Ganzkörper CT Scans von 717 Traumapatienten
■ Projektleitung: Panzica, M. (Dr. med.)

Proliferation und Differenzierung humaner stromaler Knochenmarks-Stammzellen (hBMSC) und Stimulation der Angiogenese unter Einfluß von Makrophagen-aktivierendem Lipopeptid 2 (MALP-2)

■ Projektleitung: Petri, Maximilian (Dr. med.), Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Grote, Karsten (PD Dr. med.), Kardiologie & Angiologie MHH; Kokemüller, Horst (PD Dr. med.), MKG-Chirurgie MHH

Post mortem Computertomographie zur Diagnosesicherung akut verstorbener polytraumatisierter Patienten.

■ Projektleitung: Wilhelmi, Michaela (Dr. med.); Kooperationspartner: Abt. Radiologie Shin, Hiru (PD Dr. med.)

Radiologische Evaluation und klinische Relevanz prominenter Implantate am distalen Radius

■ Projektleitung: Gaulke, R. (PD Dr.)

Originalpublikationen

Barkhausen T, Tschernig T, Rosenstiel P, van Griensven M, Vonberg RP, Dorsch M, Mueller-Heine A, Chalaris A, Scheller J, Rose-John S, Seegert D, Krettek C, Waetzig GH. Selective blockade of interleukin-6 trans-signaling improves survival in a murine polymicrobial sepsis model*. Crit Care Med; 2011;39(6):1407-1413

Bedi A, Maak T, Musahl V, O'Loughlin P, Choi D, Citak M, Pearle AD. Effect of Tunnel Position and Graft Size in Single-Bundle Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: An Evaluation of Time-Zero Knee Stability. Arthroscopy; 2011;27(11):1543-1551

Brand S, Teebken OE, Bolzen P, Hildebrand F, Wilhelmi M, Krettek C, Probst C. Traumatische Karotisdissektion nach Motorradunfall. Unfallchirurg; 2011;DOI: 10.1007/s00113-011-2078-7

Broese M, Toma I, Haasper C, Simon A, Petri M, Budde S, Wehmeier M, Krettek C, Jagodzinski M. Seeding a human tendon matrix with bone marrow aspirates compared to previously isolated hBMSCs - An in vitro study. Technol Health Care; 2011;19(6):469-479

Brunnemer U, Zeckey C, Hildebrand F, Frink M, Mommsen P, van Griensven M, Andruszkow H, Krettek C, Barkhausen T. Androstenediol exerts salutary effects on chemokine response after trauma-hemorrhage and sepsis in mice. J Orthop Trauma; 2011;25(8):511-515

Citak M, Bosscher MR, Citak M, Musahl V, Pearle AD, Suero EM. Anterior cruciate ligament reconstruction after unicompartmental knee arthroplasty. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc; 2011;19(10):1683-1688

Decker S, Engelmann C, Krettek C, Müller CW. Traumatic abdominal wall hernia after blunt abdominal trauma caused by a handlebar in children: A well-visualized case report. Surgery; 2011;DOI: 10.1016/j.surg.2011.02.020

Ettinger M, Liodakis E, Haasper C, Hurschler C, Breitmeier D, Krettek C, Jagodzinski M. Tibiale Press-fit-Fixierungen von Beugesehnen zur Rekonstruktion des vorderen Kreuzbandes. Unfallchirurg; 2011;DOI: 10.1007/s00113-010-1944-z

Ettinger M, Wehrhahn T, Petri M, Liodakis E, Olender G, Albrecht UV, Hurschler C, Krettek C, Jagodzinski M. The fixation strength of tibial PCL press-fit reconstructions. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc; 2012;20(2):308-314

Geiges B, von Falck C, Knobloch K, Haasper C, Meller R, Krettek C, Hankemeier S, Brand J, Jagodzinski M. Biodegradierbare Schraube vs. einer Press-fit-Verankerung fur VKB-Rekonstruktionen: Eine prospektive randomisierte Studie. Unfallchirurg; 2011;DOI: 10.1007/s00113-011-2060-4

Hüfner T, Citak M, Suero EM, Miller B, Kendoff D, Krettek C, Citak M. Femoral malrotation after unreamed intramedullary nailing: an evaluation of influencing operative factors. J Orthop Trauma; 2011;25(4):224-227

Kenawey M, Krettek C, Ettinger M, Hankemeier S, Breitmeier D, Liodakis E. The greater trochanter-head contact method: a cadaveric study with a new technique for the intraoperative control of rotation of femoral fractures. J Orthop Trauma; 2011;25(9):549-555

Kenawey M, Liodakis E, Krettek C, Ostermeier S, Horn T, Hankemeier S. Effect of the lower limb rotational alignment on tibiofemoral contact pressure. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc; 2011;19(11):1851-1859

Liodakis E, Chu K, Westphal R, Krettek C, Citak M, Gosling T, Kenawey M. Assessment of the accuracy of infrared and electromagnetic navigation using an industrial robot: Which factors are influencing the accuracy of navigation? J Orthop Res; 2011;29(10):1476-1483

Liodakis E, Doxastaki I, Chu K, Krettek C, Gaulke R, Citak M, Kenawey M. Reliability of the assessment of lower limb torsion using computed tomography: analysis of five different techniques. Skeletal Radiol; 2012;41(3):305-311

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; 2011;40(7):885-889

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; 2011;35(9):1397-1402

Liodakis E, Kenawey M, Petri M, Zümrüt A, Hawi N, Krettek C, Citak M. Factors influencing neck anteversion during femoral nailing: a retrospective analysis of 220 torsion-difference CTs. Injury; 2011;42(11):1342-1345

Liodakis E, Liodaki E, Krettek C, Citak M, Gaulke R, Konstantinidis L, Kenawey M. Can the viability of a nonunion be evaluated using SPECT/CT? A preliminary retrospective study. Technol Health Care; 2011;19(2):103-108

Mommsen P, Andruszkow H, Frömke C, Zeckey C, Wagner U, van Griensven M, Frink M, Krettek C, Hildebrand F. Effects of accidental hypothermia on posttraumatic complications and outcome in multiple trauma patients. Injury; 2011;DOI: 10.1016/j.injury.2011.10.013

Mommsen P, Barkhausen T, Hildebrand F, Zeckey C, Krettek C, van Griensven M. Regulation of L-selectin expression by trauma-relevant cytokines. Pathol Res Pract; 2011;207(3):142-147

Mommsen P, Zeckey C, Andruszkow H, Weidemann J, Frömke C, Puljic P, van Griensven M, Frink M, Krettek C, Hildebrand F. Comparison of Different Thoracic Trauma Scoring Systems in Regards to Prediction of Post-Traumatic Complications and Outcome in Blunt Chest Trauma. J Surg Res; 2011;DOI: 10.1016/j.jss.2011.09.018

Otte D, Jänsch M, Haasper C. Injury protection and accident causation parameters for vulnerable road users based on German In-Depth Accident Study GIDAS. Accid Anal Prev; 2012;44(1):149-153

Petri M, Ettinger M, Dratzidis A, Liodakis E, Brand S, Albrecht UV, Hurschler C, Krettek C, Jagodzinski M. Comparison of three suture techniques and three suture materials on gap formation and failure load in ruptured tendons: a human cadaveric study. Arch Orthop Trauma Surg; 2011;DOI: 10.1007/s00402-011-1452-9

Petri M, Kruppa C, Haasper C, Broese M, Liodakis E, Krettek C, Hurschler C, Jagodzinski M. Effects of continuous perfusion on human bone marrow stromal cells seeded on a decellularized bovine Achilles tendon matrix. Technol Health Care; 2011;19(4):223-231

Petri M, Ufer K, Toma I, Becher C, Liodakis E, Brand S, Haas P, Liu C, Richter B, Haasper C, von Lewinski G, Jagodzinski M. Effects of perfusion and cyclic compression on in vitro tissue engineered meniscus implants. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc; 2012;20(2):223-231

Petrigliano FA, Musahl V, Suero EM, Citak M, Pearle AD. Effect of meniscal loss on knee stability after single-bundle anterior cruciate ligament reconstruction. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc; 2011;19(Suppl.1):86-93

Raymondos K, Martin MU, Schmudlach T, Baus S, Weilbach C, Welte T, Krettek C, Frink M, Hildebrand F. Early alveolar and systemic mediator release in patients at different risks for ARDS after multiple trauma. Injury; 2012;43(2):189-195

Schneider A, Markowski A, Momma M, Seipt C, Luettig B, Hadem J, Wilhelmi M, Manns MP, Wedemeyer J. Tolerability and efficacy of a low-volume enteral supplement containing key nutrients in the critically ill. Clin Nutr; 2011;30(5):599-603

Stübig T, Min W, Arvani M, Hawi N, Krettek C, Citak M. Accuracy of measurement of femoral anteversion in femoral shaft fractures using a computer imaging software: a cadaveric study. Arch Orthop Trauma Surg; 2011;DOI:10.1007/s00402-011-1450-y

Suero EM, Citak M, Choi D, Bosscher MR, Citak M, Pearle AD, Plaskos C. Software for compartmental translation analysis and virtual three-dimensional visualization of the pivot shift phenomenon. Comput Aided Surg; 2011;16(6):298-303

Suero EM, Citak M, Cross MB, Bosscher MR, Ranawat AS, Pearle AD. Effects of tibial slope changes in the stability of fixed bearing medial unicompartmental arthroplasty in anterior cruciate ligament deficient knees. Knee; 2011;DOI: 10.1016/j.knee.2011.07.004

Thorey F, Weinert K, Weizbauer A, Witte F, Willbold E, Bartsch I, Hoffmann A, Gross G, Lorenz C, Menzel H, Windhagen H. Coating of titanium implants with copolymer supports bone regeneration: a comparative in vivo study in rabbits. J Appl Biomater Biomech; 2011;9(1):26-33

Vanin N, Panzica M, Dikos G, Krettek C, Hankemeier S. Rotational alignment in total knee arthroplasty: intraoperative inter- and intraobserver reliability of Whiteside's line. Arch Orthop Trauma Surg; 2011;131(11):1477-1480

Wiebking U, Birkenhauer B, Krettek C, Gösling T. Initial stability of a new uncemented short-stem prosthesis, Spiron(R), in dog bone. Technol Health Care; 2011;19(4):271-282

Zeckey C, Andruszkow H, Neunaber C, Frink M, Schirmer B, Mommsen P, Barkhausen T, Krettek C, Hildebrand F. Protective effects of finasteride on the pulmonary immune response in a combined model of trauma-hemorrhage and polymicrobial sepsis in mice. Cytokine; 2011;56(2):305-311

Zeckey C, Hildebrand F, Glaubitz LM, Jürgens S, Ludwig T, Andruszkow H, Hüfner T, Krettek C, Stuhrmann M. Are polymorphisms of molecules involved in bone healing correlated to aseptic femoral and tibial shaft non-unions? J Orthop Res; 2011;29(11):1724-1731

Zeckey C, Hildebrand F, Pape HC, Mommsen P, Panzica M, Zelle BA, Sittaro NA, Lohse R, Krettek C, Probst C. Head injury in polytrauma-Is there an effect on outcome more than 10 years after the injury? Brain Inj; 2011;25(6):551-559

Zeckey C, Mommsen P, Andruszkow H, Macke C, Frink M, Stübig T, Hüfner T, Krettek C, Hildebrand F. The aseptic femoral and tibial shaft non-union in healthy patients - an analysis of the health-related quality of life and the socioeconomic outcome. Open Orthop J; 2011;5:193-197

Übersichtsarbeiten

Frink M, Andruszkow H, Zeckey C, Krettek C, Hildebrand F. Experimental trauma models: an update. J Biomed Biotechnol; 2011;2011:797383

Frink M, Mommsen P, Andruszkow H, Zeckey C, Krettek C, Hildebrand F. Challenges of surgical trauma emergency admission. Langenbecks Arch Surg; 2011;396(4):499-505

Hildebrand F, Mommsen P, Frink M, van Griensven M, Krettek C. Genetic predisposition for development of complications in multiple trauma patients. Shock; 2011;35(5):440-448

Mommsen P, Zeckey C, Frink M, Krettek C, Hildebrand F. Akzidentelle Hypothermie beim Polytrauma. Zentralbl Chir; 2011;DOI: 10.1055/s-0030-1262604

Panzica M, Krettek C, Cartes M. „Clinical Incident Reporting System" als Instrument des Risikomanagements für mehr Patientensicherheit. Unfallchirurg; 2011;114(9):758-767

Zeckey C, Hildebrand F, Frink M, Krettek C. Heterotopic ossifications following implant surgery-epidemiology, therapeutical approaches and current concepts. Semin Immunopathol; 2011;33(3):273-286

Buchbeiträge, Monografien

Mommsen P, Krettek C, Hildebrand F. Chest trauma: classification and influence on the general management. In: Pape HC, Sanders R, Borrelli J[Hrsg.]: The poly-traumatized patient with fractures: a multi-disciplinary approach. Berlin: Springer, 2011. S. 75-88

Abstracts

2011 wurden 67 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Gaulke, Ralph (PD Dr. med.): Zur radiolunären Arthrodese des rheumatisch instabilen Radiokarpalgelenkes.

Oszwald, Markus (PD Dr. med.): Die roboterassistierte operative Versorgung von Femurfrakturen: Grundlagenforschung vor dem Technologietransfer.

Promotionen

Bretin, Philipp Nicolae (Dr. med.): Einfluss von Torsionsdifferenzen nach Marknagelung von Schaftfrakturen des Femurs auf die mechanische Beinachse und die Druckverteilungen im Kniegelenk: eine experimentelle Studie.

Franck, Anja (Dr. med.): Wertigkeit der präklinischen Herzenzymmessung bei hämodynamisch stabilen Patienten mit Angina pectoris: eine Studie auf dem Notarztfahrzeug 5 der Stadt Hannover.

Geerken, Luer Christian (Dr. med.): Effekte des Interleukin-6 im Rahmen des Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) beim Polytrauma an einem Interleukin-6-knock out-Modell der Maus.

Gosemann, Jan-Hendrik (Dr. med.): Der Einfluss von TLR4 auf die humorale und zelluläre Immunantwort im murinen Sepsismodell.

Küpper, Markus (Dr. med.): Die roboterassistierte Reposition von proximalen Femurfrakturen mittels intraoperativer dreidimensionaler Bildgebung: Grundlagenversuche am exponierten Leichenfemur.

Strobel, Christa (Dr. med.): Langzeitbeobachtungen nach Implantation des Müller-Geradschaftes und der CLS-Spreizpfanne: eine retrospektive Analyse.

Bachelor

Nagel, S. (B.Sc.): Die Rolle von CD4 in humanen mesenchymalen Stammzellen.

Wissenschaftspreise

Zeckey, Christian (Dr. med): Travel Award der American Shock Society, Norfolk, USA: Protective effects of finasteride on the pulmonary immune response in a combined model of trauma-hemorrhage and polymicrobial sepsis in mice.

Hildebrand, Frank (Prof. Dr. med.) in Kooperation mit der Klinik für Unfallchirurgie der UKSH, Campus Kiel: Axis-Forschungspreis, Norddeutscher Orthopädenkongress, Hamburg: Neutrophile Granulozyten und Hepatozyten synthetisieren endogene Antibiotika nach Polytrauma.

Wiebking, Ulrich (Dr. med.): Posterpreis im Rahmen der Jahrestagung der DAF: Wert des Talusvorschubs im Vergleich zur Streßsonografie in der Diagnostik akuter Außenbandrupturen des OSG.

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.

Gaulke, Ralph (PD Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie Assoziation für orthopädische Rheumatologie Dt. Assoziation für Fußchirurgie International Bone Research Association Dt. Hochschulverband.

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 und Trauma Komitee der Deutschsprachige Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA) Mitglied in der Expertengruppe Medizin der German in-depth accident study (GIDAS).

Hildebrand, Frank (Prof. Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (Sektion Notfall-, Intensivmedizin und Schwerverletztenversorgung, Sektion Grundlagenforschung) Wissenschaftsausschuss der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie Deutschen Gesellschaft für Chirurgie AO Trauma Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (Sektion „Trauma", Sektion „Schock") ComGen der Arbeitsgemeinschaft Endoprothetik North American Shock Society European Society of Trauma and Emergency Surgery.

Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.): Leiter der AG Implantatfreie Kreuzbandrekonstruktion und biologische Optimierung Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie Mitgied der AGA - Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie Mitglied der GOTS - Gesellschaft für Orthopädisch-Traumatologische Sportmedizin Mitglied der ESSKA - European Society of Sports Traumatology Knee Surgery and Arthroscopy.

Meller, Rupert (PD Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie DGU Mitglied der Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie AGA.

Müller, Christian (Dr. med.): Mitglied der AG Wirbelsäule der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie Delegierter der AOSpine Deutschland Gründungsmitglied des Jungen Forums der Deutschen Gesellschaft für Wirbelsäulenchirurgie Reviewer der AOSpine Europe.

Brunnemer, Ulf: Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Frink, Michael (PD Dr. med.): Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU) Mitglied der Sektion Intensiv- und Notfallmedizin European Shock Society Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie im Netzwerk ARDS Berufsverband Deutscher Chirurgen Deutsche interdisziplinäre Vereinigung für Intensivmedizin (DIVI) Berufsverband der Chirurgen (BDC) Schriftführer Generalisten in der Chirurgie e.V.

Günther, Daniel (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie Mitglied der AG Klinische Geweberegeneration der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie Mitgied der AGA - Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie.

Haas, Philipp (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Hawi, Nael (Dr.med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie Mitglied AGA.

Liodakis, Emmanouil (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Macke, Christian (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Mommsen, Philipp (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Petri, Maximilian (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie Mitglied der AGA - Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie.

Wiebking, Ulrich (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie Mitglied AGA Mitglied D.A.F Mitglied GFCC Mitglied ASAMI Deutschland.

Lüke, Ulrich: Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Winkelmann, Marcel (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Zeckey, Christian (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Steimer, David (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Patente

Krettek, Christian (Prof. Dr. med.): Liodakis, Emmanouil (Dr. med.); Macke, Christian (Dr. med.): Der Mininavigator, Patentnummer 19700225.0.

Klinik für Urologie und Urologische Onkologie

Direktor: Prof. Dr. Markus Antonius Kuczyk

Tel.: 0511/532-5847; 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 Grundlagenforschung:

• Sexualfunktion des Mannes und der Frau, Physiologie/Pharmakologie der Prostata, Harnblase und Urethra

In der klinischen Forschung werden folgende Schwerpunkte bearbeitet:

Onkologie:

• Systemtherapie des metastasierenden bzw. hormonrefraktären Prostatakarzinoms, des Harnblasen- und Nierenzellkarzinoms

Bildgebende Verfahren in der Urologie

• MRT gesteuerte Prostatastanzbiopsie

Interdisziplinäre urologische Chirurgie

Funktionelle Urologie:

• Untersuchungen und klinische Studien zur überaktiven Blase (OAB)

• Blasenwanddickenmessung zur Klassifizierung der infravesikalen Obstruktion bei BPH und Belastungs-, Drang- und Mischharninkontinenz

• 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

• Untersuchung von Normalwerten bei Männern im Vergleich zu Werten von altersgleichen Patienten mit Benignem Prostatasyndrom (BPS)

• Morphologische und funktionelle Veränderungen des unteren Harntraktes bei Blasenauslassobstruktion (BOO) und nach operativer Beseitigung der BOO

• Untersuchung medikamentöser Behandlungsformen von Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS)

• Einfluß von Botulinumtoxin auf das Zellwachstum von Prostatazellen

Forschungsprojekte

Molekulare Charakterisierung der Beteiligung der Hyaladherine HABP2 und HABP4 in der Genese urogenitaler Tumoren

Zwei wichtige Entitäten urogenitaler Tumoren sind das Urothel- sowie das Nierenzellkarzinom. Pro Jahr werden ca. 11.000 Nierenzellkarzinome und ca. 25'000 Urothelkarzinome neu diagnostiziert. In frühen Stadien ist die Prognose beider Tumoren gut. Werden die Tumore allerdings spät erkannt besteht eine hohe Mortalität. Die Identifizierung molekularer Marker, die eine frühe Diagnostik erlauben, als Prognoseparameter herangezogen werden können und sich ggf. als therapeutische Targets verwenden lassen stellt daher eine wichtige Herausforderung in der urologischen Tumorforschung dar.

Hyaladherine sind zelluläre Oberflächenrezeptoren und fungieren als Bindungsstellen der Hyaluronsäure. Die Hyaluronsäure selbst ist ein Glykosaminoglykan und ein wichtiges, ubiquitär vorkommendes, strukturbildende Elemente des Peri- und Extrazellulärraumes. Sie ist eingebunden in die Regulation von Zellproliferation, -migration und -adhäsion. Kleinere Hyaluronsäure-Polymere sind dagegen vorwiegend im Zytoplasma der Zellen zu finden. Sie sind involviert in die intrazelluläre Nachrichtenübermittlung bei Immunstimulationsprozessen, Entzündungsgeschehen und in der Angiogenese. Erhöhte Hyluronsäure-Expressionslevel wurden mit einer verstärkten epithelial-mesenchymalen Transition (EMT) unter Aneignung transformierter Eigenschaften in phänotypisch normalen epithelialen Zellen in Zusammenhang gebracht. Unter diesem Gesichtspunkt nimmt sie eine wichtige Funktion in der embryonalen Entwicklung ein.

Die Vielzahl von Interaktionsmöglichkeiten der Hyaluronsäure basiert auf der großen Anzahl von Hyaladherinen. Hyaladherine sind sowohl extra- als auch intrazellulär zu finden. Wichtige Vertreter der Hyaladherine sind CD44, RHAMM, Hyaluronectin etc. (siehe Abbildung). Die aberrierte Expression dieser Hyaladeherine konnte mit dem malignen Potential verschiedener Tumorentitäten und speziell dem Harnblasenkarzinom assoziiert werden. Diese Ergebnisse implizieren, dass die Hyaluronsäurefunktionen an Präsenz und Funktionalität der Hyaladherine gekoppelt sind. Beispielsweise sind Tumorinfiltration, Metastasierung und die Bildung neuer Gefäße abhängig vom Hyaluronsäure-Expressionslevel. Entsprechende Abberationen konnten in zahlreichen Geweben wie Kolon-, Ovarial-, Mamma-, Uterus-, Harnblasen- und Prostatakarzinomen nachgewiesen werden, wobei erhöhte Hyaluronsäure Pegel im Tumorgewebe die Proliferation, Migration und Tumoradhäsion bei gleichzeitig verminderter Kontaktinhibition von Zellen in Zusammenhang gebracht wurden.

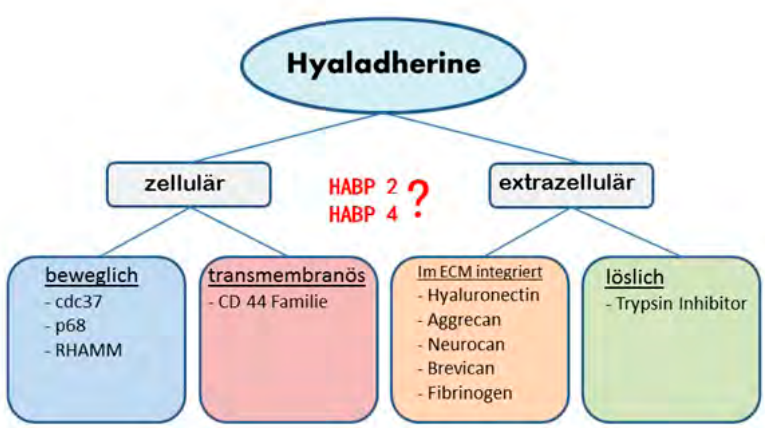


Abb. 1: Familie der Hyaladherine. Hyaladherine sind eine inhomogene Gruppe von Proteinen mit der Fähigkeit Hyaluronsäure zu binden. Sie können anhand ihrer zellulären und extrazellulären Lokalisation eingeteilt werden. Ziel des Forschungsvorhabens ist es HABP 2 und HABP4 näher zu charakterisieren. (ECM = Extrazellulärmatrix).

In einem Kooperationprojekt mit der University of Miami konnte gezeigt werden, dass sich die Verwendung der Hyaluronsäure, als auch ihrer auf- und abbauenden Enzyme (Hyaluronidasen, Hyaluronsäure-Synthetasen) als diagnostische und prognostische Marker verwenden lassen. Eine immunhistochemische Studie unter Verwendung von Tissue-Microarrays (TMA) an einem Kollektiv von 178 Harnblasenkarzinompatienten ergab einen Zusammenhang von HYAL-1 mit clinico-pathologischen Parametern und korrelierte mit dem Auftreten von Tumorrezidiven sowie mit der Tumorprogression. In einer die Hyaluronsäurefamilienmitglieder HA, HYAL1, HAS 1-3, RHAMM, CD44 umfassenden Studie, wurde der mögliche statistische Zusammenhang der Genexpression mit clinico-pathologischen bzw. diagnostischen Parametern an einem umfassenden Patientenkollektiv aus Harnblasenkarzinomen bzw. an Urinproben von Patienten mit zystoskopisch nachgewiesenem Harnblasenkarzinom im Vergleich zu einer Kontrollkohorte untersucht. Es zeigte sich eine positive Korrelation der mRNA Expression von HYAL1 und HAS-1 mit dem Auftreten von Metastasen. Ferner korrelierte der HYAL1 mRNA Pegel mit der krankheitsspezifischen Mortalität. Eine Kombinationsanalyse unter Berücksichtigung der quantitativen HAS2 und HYAL1 mRNA Expression wies eine Spezifität von 85,4 % und Sensitivität von 79,5 % für die Detektion von Harnblasentumoren im Urin auf. Dies bestätigte einen zuvor auf Proteinebene entwickelten ELISA Test (HA-HAase Test), der eine Sensitivität von 83,3 % sowie eine Spezifität von 78,1 % erreichte. Funktionelle Studien ergaben ferner Hinweise darauf, dass die Hyaluronsäure und ihre Komponente im Zusammenhang mit der Tumorentwicklung beim Harnblasenkarzinom stehen (s. Referenzen).

Auf der Grundlage vielversprechender in-silico Analysen zur Expression der Hyaladherine HABP 2 und HABP 4 ist es unser Ziel die mögliche Beteiligung dieser Proteine an der Genese urogenitaler Tumore nachzuweisen, um so zu einem erweiterten funktionellen Verständnis der Hyaluronsäurefamilie zu gelangen. Das Hyaluronsäure bindendes Protein 2 (HABP2) ist eine plasmatische Protease (Serinprotease), welche in der Literatur zumeist unter dem Begriff Faktor-VII-aktivierende Protease (FSAP) angegeben wird. Seine starke Bindungsneigung zu negativ geladenen Molekülen unterstützt die Ankopplung beispielsweise an die Hyaluronsäure, Heparin oder RNA. Auf zellulärer Ebene baut HABP2 extrazelluläre Matrixproteine wie beispielsweise Fibronektin und Fibrinogen ab und könnte somit einen Einfluss auf die Zelladhäsion ausüben. Ferner wurde eine HABP2 vermittelte Komplexbildung und Spaltung des Wachstumsfaktors Fibroblast Growth Factor (bFGF) und des Epidermal Growth Factor (EGF) und der daraus folgenden Inhibierung von Proliferation und Migration von Endothelzellen beschrieben. Da dieser Mechanismus in direktem Zusammenhang mit Angiogeneseprozessen steht, könnte HABP2, vor dem Hintergrund der zuvor beschriebenen Vorgänge, hierbei eine wichtige Rolle zukommen. Ein weiterer Hinweis findet sich durch die HABP2 vermittelte Inaktivierung des platelet-derived growth factor (PDGF-BB), welcher selbst pro-angiogenetisch Einfluss nimmt. Immunmodulatorische Studien ergaben, dass eine Hochregulierung der HABP2 Expression mit inflammatorischen Prozessen assoziiert ist und Einfluss auf den PI3/Akt Signalweg nimmt.

Das Hyaluronsäure bindendes Protein 4 (HABP4) wurde erstmals im Jahr 2000 beschrieben und wird in der Literatur meist als Ki-1/57 bezeichnet. Das Protein zeigt eine Bindungsaktivität an negativ geladene Glykosaminoglykane wie beispielsweise der Hyaluronsäure, Chondroitinsulfat, Heparinsulfat sowie RNA. HABP4 lässt sich hauptsächlich intrazellulär im Zytoplasma, im Nukleus und an den Kernporen nachweisen. Es bindet als vollständiges Protein an den receptor of activated kinase 1 (RACK1) und übt einen Einfluss auf die Proteinkinase C (PKC) aus. Zudem gibt es Hinweise, dass HABP4 über die Wechselwirkung zu RACK1 die Aktivierung des PI3/Akt Signaltransduktionsweg beeinflusst. Neuere Daten zeigen überdies einen Effekt von HABP4 auf Mitglieder der p53 Genfamilie sowie eine direkte Bindung an das p53 Molekül.

Referenzen:

1. Day AJ, Prestwich GD (2002) Hyaluronan-binding proteins: tying up the giant. J Biol Chem 277:4585-4588
2. Golshani R, Lopez L, Estrella V et al. (2008) Hyaluronic acid synthase-1 expression regulates bladder cancer growth, invasion, and angiogenesis through CD44. Cancer Res 68:483-491

3. Kramer MW, Escudero DO, Lokeshwar SD et al. (2011) Association of hyaluronic acid family members (HAS1, HAS2, and HYAL-1) with bladder cancer diagnosis and prognosis. Cancer 117:1197-1209

4. Kramer MW, Golshani R, Merseburger AS et al. (2010) HYAL-1 hyaluronidase: a potential prognostic indicator for progression to muscle invasion and recurrence in bladder cancer. Eur Urol 57:86-93

5. Lokeshwar VB, Estrella V, Lopez L et al. (2006) HYAL1-v1, an alternatively spliced variant of HYAL1 hyaluronidase: a negative regulator of bladder cancer. Cancer Res 66:11219-11227

6. Lokeshwar VB, Gomez P, Kramer M et al. (2008) Epigenetic regulation of HYAL-1 hyaluronidase expression. identification of HYAL-1 promoter. J Biol Chem 283:29215-29227

7. Lokeshwar VB, Obek C, Pham HT et al. (2000) Urinary hyaluronic acid and hyaluronidase: markers for bladder cancer detection and evaluation of grade. J Urol 163:348-356

■ Projektleitung: Kramer, Mario (Dr. med.), Serth, Jürgen (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Lokeshwar, Vinata (PhD), Department of Urology, University of Miami School of Medicine, Miami, Florida, USA

Weitere Forschungsprojekte

Molekulare Charakterisierung der Rapamycinanalogon CCI-779 - Wirkung im fortgeschrittenen humanem Harnblasenkarzinom

■ Projektleitung: Merseburger, Axel Stuart (Dr.med.) Serth, Jürgen (Dr. rer.nat.); 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), DFG, Land Niedersachsen, Niedersächsische Krebsgesellschaft

Erfassung von Biomarkersignaturen zur Diagnose und Prognose des Prostatakarzinoms nach stanzbioptischer Untersuchung

■ Projektleitung: Imkamp, Florian (Dr.med.), Merseburger, Axel Stuart (PD Dr.med.), Serth, Jürgen (Dr. rer.nat.); Förderung: MHH, Rudolf Bartling Stiftung, Hoselmann Stiftung

Vasoaktive Peptide in der Kontrolle der glatten Muskulatur der humanen Vagina

■ Projektleitung: Ückert, Stefan (PD Dr. hum.biol.); Förderung: Wirtschaft

Effekte pflanzlicher Sekundärmetabolite auf stromale Zellen der Übergangszone der Prostata

■ Projektleitung: Ückert, Stefan (PD Dr. hum.biol.); Förderung: Wirtschaft

Relevanz von Arginase-Enzymen in der Kontrolle der Funktion des glandulär-fibromuskulären Stromas der humanen Prostata

■ Projektleitung: Ückert, Stefan (PD Dr. hum.biol.); Förderung: MHH-Hilf

Charakterisierung von Rezeptorproteinen (alpha-Adreno-, Muskarin-, Prostaglandin- und Peptid-Rezeptoren) in der humanen Urethra

■ Projektleitung: Ückert, Stefan (PD Dr. hum.biol.); Förderung: August-Kürten-Stiftung

Die Rolle der Urocortin-vermittelten Signaltransduktion in der Pathogenese urogenitaler Tumore

■ Projektleitung: Tezval, Hossein (PD Dr.med.), Serth, Jürgen (Dr. rer.nat.); Förderung: Stiftungszentrum Essen

Der Einfluss exo- und endogener Faktoren auf prämaligne epigenetische Alterationen bei der Entstehung urogenitaler Tumore

- Projektleitung: Serth, Jürgen (Dr.rer.nat.); Förderung: Wirtschaft

Die Rolle der GATA Proteinfamilie in der Progression von Nierenzellkarzinomen

- Projektleitung: Peters, Inga (Dr.med.), Serth, Jürgen (Dr. rer.nat.)

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. hum.biol.)

Laserchiurgie der Prostata: Neue Enukleationstechniken der Prostata

- Projektleitung: Herrmann, Thomas (Dr.med.)

Immunhistochemische Untersuchung von Mechanismen zur Signaltransduktion bei humaner Harnröhre (Projektleitung: Priv.-Doz. Dr. Ückert, Dr. Georg Kedia, Priv.-Doz. Dr. Oelke

- Projektleitung: Ückert, Stefan (PD Dr. hum.biol.), Kedia, Georg (Dr. med.), Oelke, Matthias (PD Dr. med.)

Laserchirurgie der Harnblase: Prospektive Evaluation und Fortentwicklung von Tm:YAG basierten transurethralen en bloc Resektionen solitärer Blasentumoren, grundlagenwissenschaftliche Betrachtung von Enukleationstechniken Entwicklung und Evaluation alternativer transurethraler en bloc Resektionstechniken

- Projektleitung: Herrmann, Thomas (Dr.med.)

Originalpublikationen

Amend B, Hennenlotter J, Scharpf M, Kruck S, Kuehs U, Senger E, Merseburger AS, Kuczyk MA, Sievert KD, Stenzl A, Bedke J. Akt signalling parameters are different in oncocytomas compared to renal cell carcinoma. World J Urol; 2011;DOI: 10.1007/s00345-011-0737-5

Aufderklamm S, Hennenlotter J, Todenhoefer T, Gakis G, Schilling D, Vogel U, Kuehs U, Dlugosch J, Knapp J, Merseburger A, Gerber V, Ordelheide A, Hevler J, Stenzl A, Schwentner C. XPA-210: a new proliferation marker determines locally advanced prostate cancer and is a predictor of biochemical recurrence. World J Urol; 2011;DOI: 10.1007/s00345-011-0768-y

Bach T, Netsch C, Herrmann TR, Gross AJ. Objective assessment of working tool impact on irrigation flow and visibility in flexible ureterorenoscopes. J Endourol; 2011;25(7):1125-1129

Bach T, Netsch C, Pohlmann L, Herrmann TR, Gross AJ. Thulium:YAG Vapoenucleation in Large Volume Prostates. J Urol; 2011;186(6):2323-2327

Berges R, Oelke M. Age-stratified normal values for prostate volume, PSA, maximum urinary flow rate, IPSS, and other LUTS/BPH indicators in the German male community-dwelling population aged 50 years or older. World J Urol; 2011;29(2):171-178

Horstmann M, Geiger LM, Vogel U, Schmid H, Hennenlotter J, Kuehs U, Merseburger AS, Kruck S, Stenzl A, Bedke J. Kidney-specific cadherin correlates with the ontogenetic origin of renal cell carcinoma subtypes: an indicator of a malignant potential? World J Urol; 2011;DOI: 10.1007/s00345-011-0763-3

Hupe M, Herrmann TR, Merseburger AS. Testosteronsubstitution nach Orchiektomie: worauf man als Arzt achten muss. Männerarzt; 2011;7(2):4-7

Imkamp F, Bach T, Gross AJ, Oelke M, Nagele U, Herrmann TR. Thulium Laser Enucleation of the Prostate: Five Steps to Surgical Success. Journal of Endourology Part B, Videourology; 2011;DOI: 10.1089/vid.2011.0012

Imkamp F, Von Klot C, Nagele U, Herrmann TR. New ex-vivo organ model for percutaneous renal surgery. Int Braz J Urol; 2011;37(3):388-394

Kote-Jarai Z, Olama AA, Giles GG, Severi G, Schleutker J, Weischer M, Campa D, Riboli E, Key T, Gronberg H, Hunter DJ, Kraft P, Thun MJ, Ingles S, Chanock S, Albanes D, Hayes RB, Neal DE, Hamdy FC, Donovan JL, Pharoah P, Schumacher F, Henderson BE, Stanford JL, Ostrander EA, Sorensen KD, Dörk T, Andriole G, Dickinson JL, Cybulski C, Lubinski J, Spurdle A, Clements JA, Chambers S, Aitken J, Gardiner RA, Thibodeau SN, Schaid D, John EM, Maier C, Vogel W, Cooney KA, Park JY, Cannon-Albright L, Brenner H, Habuchi T, Zhang HW, Lu YJ, Kaneva R, Muir K, Benlloch S, Leongamornlert DA, Saunders EJ, Tymrakiewicz M, Mahmud N, Guy M, O'Brien LT, Wilkinson RA, Hall AL, Sawyer EJ, Dadaev T, Morrison J, Dearnaley DP, Horwich A, Huddart RA, Khoo VS, Parker CC, Van As N, Woodhouse CJ, Thompson A, Christmas T, Ogden C, Cooper CS, Lophatonanon A, Southey MC, Hopper JL, English DR, Wahlfors T, Tammela TL, Klarskov P, Nordestgaard BG, Roder MA, Tybjaerg-Hansen A, Bojesen SE, Travis R, Canzian F, Kaaks R, Wiklund F, Aly

M, Lindstrom S, Diver WR, Gapstur S, Stern MC, Corral R, Virtamo J, Cox A, Haiman CA, Le Marchand L, Fitzgerald L, Kolb S, Kwon EM, Karyadi DM, Orntoft TF, Borre M, Meyer A, Serth J, Yeager M, Berndt SI, Marthick JR, Patterson B, Wokolorczyk D, Batra J, Lose F, McDonnell SK, Joshi AD, Shahabi A, Rinckleb AE, Ray A, Sellers TA, Lin HY, Stephenson RA, Farnham J, Muller H, Rothenbacher D, Tsuchiya N, Narita S, Cao GW, Slavov C, Mitev V, The UK Genetic Prostate Cancer Study Collaborators/British Association of Urological Surgeons' Section of Oncology, The UK ProtecT Study Collaborators The Australian Prostate Cancer BioResource, The PRACTICAL Consortium, Easton DF, Eeles RA. Seven prostate cancer susceptibility loci identified by a multi-stage genome-wide association study. Nat Genet; 2011;43(8):785-791

Kramer MW, Waalkes S, Serth J, Hennenlotter J, Tezval H, Stenzl A, Kuczyk MA, Merseburger AS. Decreased galectin-8 is a strong marker for recurrence in urothelial carcinoma of the bladder. Urol Int; 2011;87(2):143-150

Kruck S, Anastasiadis AG, Gakis G, Walcher U, Hennenlotter J, Merseburger AS, Stenzl A, Nagele U. Flow matters: irrigation flow differs in flexible ureteroscopes of the newest generation. Urol Res; 2011;39(6):483-486

Kruck S, Bedke J, Hennenlotter J, Amend B, Merseburger A, Stenzl A, Sievert KD. Virtual bladder tumor transurethral resection: an objective evaluation tool to overcome learning curves with and without photodynamic diagnostics. Urol Int; 2011;87(2):138-142

Kruck S, Merseburger AS, Hennenlotter J, Scharpf M, Eyrich C, Amend B, Sievert KD, Stenzl A, Bedke J. High cytoplasmic expression of p27(Kip1) is associated with a worse cancer-specific survival in clear cell renal cell carcinoma. BJU Int; 2011;DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10649.x

Kruck S, Sonnleithner M, Hennenlotter J, Walcher U, Stenzl A, Herrmann TR, Nagele U. Interventional stress in renal stone treatment. J Endourol; 2011;25(6):1069-1073

Meyer A, Coinac I, Bogdanova N, Dubrowinskaja N, Turmanov N, Haubold S, Schurmann P, Imkamp F, von Klot C, Merseburger AS, Machtens S, Bremer M, Hillemanns P, Kuczyk MA, Karstens JH, Serth J, Dörk T. Apoptosis gene polymorphisms and risk of prostate cancer: A hospital-based study of German patients treated with brachytherapy. Urol Oncol; 2011;DOI: 10.1016/j.urolonc.2010.09.011

Michel MC, Oelke M, Vogel M, de la Rosette JJ. Which single-item measures of overactive bladder symptom treatment correlate best with patient satisfaction? Neurourol Urodyn; 2011;30(4):510-514

Nagele U, Anastasiadis AG, Walcher U, Nicklas AP, Merseburger AS, Herrmann TR. Natural orifice (NOTES) transurethral sutureless radical prostatectomy with thulium laser support: first patient report. World J Urol; 2011;DOI: 10.1007/s00345-011-0714-z

Nagele U, Kugler M, Nicklas A, Merseburger AS, Walcher U, Mikuz G, Herrmann TR. Waterjet hydrodissection: first experiences and short-term outcomes of a novel approach to bladder tumor resection. World J Urol; 2011;29(4):423-427

Nagele U, Walcher U, Herrmann TR. Initial experience with laparoscopic single-incision triangulated umbilical surgery (SITUS) in simple and radical nephrectomy. World J Urol; 2011;DOI: 10.1007/s00345-011-0670-7

Netsch C, Pohlmann L, Herrmann TR, Gross AJ, Bach T. 120-W 2-microm thulium:yttrium-aluminium-garnet vapoenucleation of the prostate: 12-month follow-up. BJU Int; 2011;DOI:10.1111/j.1464-410X.2011.10767.x

Oelke M, Murgas S, Baumann I, Schnabel F, Michel MC. Efficacy of propiverine ER with or without alpha-blockers related to maximum urinary flow rate in adult men with OAB: results of a 12-week, multicenter, non-interventional study. World J Urol; 2011;29(2):217-223

Ohlmann CH, Merseburger AS, Suttmann H, Schilling D, Trojan L, Kempkensteffen C, Corvin S, Mathers MJ, Bastian PJ. Novel options for the treatment of castration-resistant prostate cancer. World J Urol; 2011;DOI: 10.1007/s00345-011-0796-7

Schnoeller TJ, de Petriconi R, Hefty R, Jentzmik F, Waalkes S, Zengerling F, Schrader M, Schrader AJ. Partial nephrectomy using porcine small intestinal submucosa. World J Surg Oncol; 2011;9:126

Seidel C, Fenner M, Merseburger AS, Reuter C, Ivanyi P, Langer F, Ganser A, Grunwald V. Response of renal lesions during systemic treatment with sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: a single center experience with 14 patients. World J Urol; 2011;29(3):355-360

Seidel C, Fenner M, Reuter C, Merseburger AS, Ganser A, Grünwald V. Retrospective analyses of patient characteristics having predictive impact on survival under everolimus. Onkologie; 2011;34(3):111-114

Steffens S, Grünwald V, Ringe KI, Seidel C, Eggers H, Schrader M, Wacker F, Kuczyk MA, Schrader AJ. Does Obesity Influence the Prognosis of Metastatic Renal Cell Carcinoma in Patients Treated with Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Therapy? Oncologist; 2011;16(11):1565-1571

Steffens S, Schrader AJ, Blasig H, Vetter G, Eggers H, Trankenschuh W, Kuczyk MA, Serth J. Caveolin 1 protein expression in renal cell carcinoma predicts survival. BMC Urol; 2011;11(1):25

Steffens S, von Klot C, Eggers H, Seidel C, Wegener G, Schrader M, Kuczyk MA, Schrader AJ. The role of diabetes mellitus in localized and metastatic renal cell carcinoma. Journal of Diabetes mellitus; 2011;1(4):104-108

Ückert S, Oelke M, Albrecht K, Breitmeier D, Kuczyk MA, Hedlund P. Expression and distribution of key enzymes of the cyclic GMP signaling in the human clitoris: relation to phosphodiesterase type 5 (PDE5). Int J Impot Res; 2011;23(5):206-212

Ückert S, Soyk L, Trottmann M, Stief CG, Kuczyk MA, Becker AJ. Systemic and cavernous plasma levels of neuropeptide Y during sexual arousal in healthy males. Andrologia; 2011;DOI: 10.1111/j.1439-0272.2011.01182.x

Ückert S, Waldkirch ES, Kauffels W, Kuczyk MA, Hedlund P. Rho kinase-related proteins in human vaginal arteries: an immunohistochemical and functional study. J Sex Med; 2011;8(10):2739-2745

Ückert S, Waldkirch ES, Sonnenberg JE, Sandner P, Kuczyk MA, Hedlund P. Expression and distribution of phosphodiesterase isoenzymes in the human seminal vesicles. J Sex Med; 2011;8(11):3058-3065

Ückert S, Wilken M, Stief C, Trottmann M, Kuczyk M, Becker A. Is there a significance of histamine in the control of the human male sexual response? Andrologia; 2011;DOI: 10.1111/j.1439-0272.2011.01222.x

Waalkes S, Eggers H, Blasig H, Atschekzei F, Kramer MW, Hennenlotter J, Tränkenschuh W, Stenzl A, Serth J, Schrader AJ, Kuczyk MA, Merseburger AS. Caveolin 1 mRNA is overexpressed in malignant renal tissue and might serve as a novel diagnostic marker for renal cancer. Biomark Med; 2011;5(2):219-225

Waalkes S, Eggers H, Rustemeier J, Wegener G, Jentzmik F, Schrader M, Hofmann R, Kuczyk MA, Schrader AJ, Für das deutsche Netzwerk Nierenzelltumoren. Übergewicht ist ein günstiger Prognosefaktor fur Patienten mit Nierenzellkarzinom. Urologe A; 2011;50(9):1118-1124

Waalkes S, Roos FC, Eggers H, Schumacher S, Janssen M, Wegener G, Thüroff JW, Hofmann R, Schrader M, Kuczyk MA, Schrader AJ, Deutsches Netzwerk Nierenzelltumoren. Inzidenz und Langzeitprognose des papillaren Nierenzellkarzinoms. Ergebnisse einer retrospektiven Multicenterstudie. Urologe A; 2011;50(9):1125-1129

Waalkes S, Rott H, Herrmann TR, Wegener G, Kramer MW, Merseburger AS, Schrader M, Hofmann R, Kuczyk MA, Schrader AJ. Does male sex influence the prognosis of patients with renal cancer? Onkologie; 2011;34(1-2):24-28

Wolters M, Kramer MW, Becker JU, Christgen M, Nagele U, Imkamp F, Burchardt M, Merseburger AS, Kuczyk MA, Bach T, Gross AJ, Herrmann TR. Tm:YAG laser en bloc mucosectomy for accurate staging of primary bladder cancer: early experience. World J Urol; 2011;29(4):429-432

Übersichtsarbeiten

Bach T, Muschter R, Sroka R, Gravas S, Skolarikos A, Herrmann TR, Bayer T, Knoll T, Abbou CC, Janetschek G, Bachmann A, Rassweiler JJ. Laser Treatment of Benign Prostatic Obstruction: Basics and Physical Differences. Eur Urol; 2012;61(2):317-325

Bosch JL, Cardozo L, Hashim H, Hilton P, Oelke M, Robinson D. Constructing trials to show whether urodynamic studies are necessary in lower urinary tract dysfunction. Neurourol Urodyn; 2011;30(5):735-740

Fajkovic H, Halpern JA, Cha EK, Bahadori A, Chromecki TF, Karakiewicz PI, Breinl E, Merseburger AS, Shariat SF. Impact of gender on bladder cancer incidence, staging, and prognosis. World J Urol; 2011;29(4):457-463

Gabuev A, Oelke M. Aktuelle Aspekte zur Epidemiologie, Diagnostik und Therapie des Benignen Prostatasyndroms. Aktuelle Urol; 2011;42(3):167-178

Kirchner H, Merseburger AS. Nebenwirkungen von zielgerichteten Medikamenten bei der Behandlung des metastasierenden Nierenzellkarzinoms. Der Onkologe; 2011;17(2):155-162

Kramer MW, Bach T, Wolters M, Imkamp F, Gross AJ, Kuczyk MA, Merseburger AS, Herrmann TR. Current evidence for transurethral laser therapy of non-muscle invasive bladder cancer. World J Urol; 2011;29(4):433-442

Kramer MW, Merseburger AS, Peters I, Waalkes S, Kuczyk MA. Systemische und operative Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Urologe A; 2012;51(2):217-225

Nawroth R, Hartmann A, Olbert PJ, Merseburger AS, Stöhr R, Knüchel R, Retz M, Füssel S. Blasenkarzinom - Update: Was gab es neues auf dem Jahreskongress 2010 der Deutschen Gesellschaft fur Urologie in Düsseldorf? Urologe A; 2011;50(2):221-226

Oelke M, Burger M, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Cidre MA, McNicholas T, Radziszewski P, Kirby M. Diagnosis and medical treatment of lower urinary tract symptoms in adult men: applying specialist guidelines in clinical practice. BJU Int; 2011;DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10808.x

Oelke M, Madersbacher S. Primär- und Sekundarprävention des benignen Prostatasyndroms: Aktueller Wissenstand und Auswirkungen auf die klinische Routine. Urologe A; 2011;50(10):1257-8, 1260-4

Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A, Witjes JA, European Association of Urology (EAU). Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines. Eur Urol; 2011;59(6):1009-1018

Ückert S, Kuczyk MA. Cyclic nucleotide metabolism including nitric oxide and phosphodiesterase-related targets in the lower urinary tract. Handb Exp Pharmacol; 2011;(202)(202):527-542

Ückert S, Oelke M. Phosphodiesterase (PDE) inhibitors in the treatment of lower urinary tract dysfunction. Br J Clin Pharmacol; 2011;72(2):197-204

Ückert S, Stief CG. Treatment of erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms by phosphodiesterase inhibitors. Handb Exp Pharmacol; 2011;(204)(204):307-322

van Koeveringe GA, Vahabi B, Andersson KE, Kirschner-Herrmans R, Oelke M. Detrusor underactivity: a plea for new approaches to a common bladder dysfunction. Neurourol Urodyn; 2011;30(5):723-728

Buchbeiträge, Monografien

Hermann TR, Liatsikos E, Nagele U, Traxer AS, Merseburger AS. Directrices sobre laseres y tecnologias. Arnhem: EAU, 2011.

Hermann TR, Liatsikos E, Nagele U, Traxer AS, Merseburger AS. Guidelines on Lasers and Technologies.: , 2011.

Herausgeberschaften

Lokeshwar Vinata B, Merseburger Axel S, Hautmann SH[Hrsg.]: Bladder tumors: molecular aspects and clinical management. New York u.a.: Springer u.a., 2011. S. XV, 466 S. (Cancer drug discovery and development)

Abstracts

2011 wurden 35 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Waldkirch, Eginhard Stefan (PD Dr. med.): Common signal transduction pathways in the lower urinary tract: the role of cyclic AMP- and cyclic GMP- mediated signalling pathways in penile erectile tissue and the prostate.

Promotionen

Jacob, Alecsa Fabienne (Dr. med.): Die interne Urethrotomie nach Sachse in der Therapie der männlichen Harnröhrenstriktur: retrospektive Analyse der Langzeitergebnisse und Zusammenhänge zwischen Rezidivhäufigkeit und Strikturcharakteristika.

Reichelt, Kathrin (Dr. med.): Die peptiderge Kontrolle des humanen Corpus cavernosum penis: in vitro Untersuchungen zur Bedeutung der Inhibition von Endopeptidasen.

Saljoughi, Ali (Dr. med.): Effekte von Arginase-Inhibitoren auf die isolierte glatte Muskulatur der humanen Vesicula seminalis: eine In vitro Studie.

Waalkes, Sandra (Dr. med.): Der Body Mass-Index als Prognosefaktor für Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom.

Stipendien

Gabuev, Alexander (Dr. med.), Ückert, Stefan (PD Dr. hum. biol.), Oelke, Matthias (PD Dr. med.): Einfluss von Botulinumtoxin auf das Wachstum und Apoptose von Prostatazellen.

Wissenschaftspreise

Oelke, Matthias (PD Dr. med.): European Association of Urology (EAU), Posterpreis: Assessment of Fesoterodine Treatment in Older People With Overactive Bladder: Results of SOFIA, a Double-Blind, Placebo-Controlled Pan European Trial.

Kramer, Mario (Dr. med.), Merseburger, Axel Stuart (PD Dr. med.): European Association of Urology (EAU), Resident's Corner Award: „HYAL-1 Hyaluronidase: A Potential Prognostic Indicator for Progression to Muscle Invasion and Recurrence in Bladder Cancer"; Eberhard-Karls Universität Tübingen, Dissertationspreis.

Tezval, Hossein (PD Dr. med), Atschekzei, Farananz (Dipl.biol), Serth, Jürgen (Dr. rer.nat): European Association of Urology (EAU), Best Poster: Epigenetic alteration and gene silencing of Corticotropin-Releasing Factor system in human kidney cancer: Correlation with histopathological parameters.

Ückert, Stefan (PD Dr. hum.biol.), Waldkirch, Eginhard (PD Dr. med.): Best Poster Presenter Award, 9th Congress of the Société Européenne de la Gynécologie (SEG), Kopenhagen, Dänemark: The transient receptor potential cationic channel type A1 (TRPA1) is expressed in human vaginal tissue.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Merseburger, Axel S. (PD Dr. med.): Mitglied der Guidelines Working Group „Renal Cell Carcinoma", European Association of Urology (EAU); Chairman der Guidelines Working Group „Lasers and technologies"; Mitglied des Vorstandes (Schriftführer) des Vereins Deutscher Forschungsverbund Harnblasenkarzinom e.V.; Associate Editor World Journal of Urology; Editorial Board Rare Tumors; Editorial Board von Annals of Urology; Editorial Board World Journal of Clinical Urology; Faculty Oncoforum; Vorstandsmitglied Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie(AUO) der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) der Sektion B, Deutsche Krebsgesellschaft; Reviewertätigkeiten: British Journal of Cancer, European Urology, World Journal of Urology, British Journal of Urology, Urology, Journal of Urology, Histology and Histopathology; Tätigkeit als Programm - Gutachter Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU); Zusatzweiterbildung: Medikamentöse Tumortherapie für das Fach Urologie.

Herrmann, Thomas R.W. (Dr.med.): Gründung der Forschungsgruppe „Urothulium Study Group", 3 Okt. 2009, auf dem WCE 2009 in München, Vice Chairman Managing Editor des World Journal of Urology Dr. Thomas RW Herrmann: Mitglied der Guidelines Working Group „Lasers and Technology", European Association of Urology.

Kuczyk, Markus A. (Prof. Dr. med.): Board Member der European Society for Oncological Urology (Gründungsmitgliedschaft); Mitgliedschaften in den Leitlinienkommissionen der „European Urological Association" (EAU) für das Nierenzell - und muskelinvasive Harnblasenkarzinom; Internationale.Arbeitsgemeinschaft „Innovators in Urology"; Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO) der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU); Deutsche Krebsgesellschaft; Organgruppe Hodentumoren der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO); Interdisziplinäre Arbeitsgemeinschaft Hodentumoren (AUO + AIO); Vorstandsmitglied des Tumorzentrums der MHH (- 2002); Stv. Vorstandsmitglied des Tumorzentrums der Eberhard - Karls - Universität Tübingen (bis 2005); European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG); "Astra Zeneca" - Advisory Board Prostatakarzinom; Guideline - Gruppe "Nierenzellkarzinom" der European Association of Urology (EAU); Guideline - Gruppe „Muskelinvasives Harnblasenkarzinom" der European Association of Urology (EAU); Incontinence Society (ICS); Gasteditor: Urologe A, World Journal of Urology; Reviewertätigkeiten: British Journal of Cancer, International Journal of Cancer, European Urology, World Journal of Urology, Pathobiology, British Journal of Urology, Urology, Lancet Oncology, Journal of Urology, Journal of Urology Histology and Histopathology; Tätigkeit als Gutachter: Dr. Mildred Scheel Stiftung; Programm - Gutachter European Association of Urology (EAU) und Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU).

Oelke, Matthias (PD Dr. med.): Leitliniengruppe Male LUTS der EAU Mitglied der folgenden Arbeitsgruppen: Arbeitskreis BPH der DGU, Arbeitskreis Urologische Funktionsdiagnostik und Urologie der Frau der DGU.

Tezval, Hossein (PD Dr. med.): Editorial Board Tätigkeit für ISRN Urology.

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

Die Forschungsthemen orientieren sich an den klinischen Schwerpunkten der Abteilung und beschäftigen sich mit Fragestellungen zur Organtransplantation und Onkologie. Mit der Bearbeitung von transplantationsimmunologischen Themen wird das Ziel verfolgt, Immunreaktionen gegen Transplantate so beeinflussen zu können, dass sie in Toleranz einmünden. Zur Identifikation von „toleranten/nicht-toleranten" Reaktionsmustern werden Verlaufsuntersuchungen mit Zellen von Patienten nach Nieren- und Lebertransplantation durchgeführt. Diese in vitro Analysen werden ergänzt durch Arbeiten in Ratten-Transplantationsmodellen. Genetisch definierte Stammkombinationen werden eingesetzt um zu klären, wie genetische Variabilität in immunologisch relevanten Molekülsystemen (z.B. MHC, NK-Rezeptoren) die Stärke von Immunreaktionen gegen Transplantate beeinflusst.

Untersuchungen zur Immunologie, Physiologie und Infektsicherheit nach diskordanter Xenotransplantation bilden einen weiteren Forschungsschwerpunkt der Klinik. Ein wesentliches Ziel dieser Arbeiten ist es, die Effektivität von Strategien zu prüfen, die Immunreaktionen gegen porzine Xenotransplantate verhindern sollen. Weiterhin werden in diesem Themenbereich auch neue Konzepte entwickelt und getestet, die einer Aktivierung der Endothelzellen des Transplantats und damit einhergehender Thrombozytenaktivierung im Empfänger entgegenwirken sollen. Zur Bearbeitung dieses Aufgabenspektrums werden geeignete in vitro-Laborexperimente, sowie Untersuchungen in ex-vivo Perfusionskreisläufen 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 Tumorresektion nur wenige Patienten dauerhaft profitieren. Ein wichtiges Ziel des onkologischen Themenbereichs besteht darin, mit Hilfe von modernen genetischen Methoden Informationen zur Diagnose, Prognose und zum erwarteten Krankheitsverlauf frühzeitig zu erhalten, damit eine optimale Behandlungsstrategie entwickelt werden kann. Darüberhinaus wird eine detaillierte Charakterisierung von Faktoren angestrebt, die am karzinogen Geschehen beteiligt sein können (z.B. Transkriptionsfaktoren). Es wird erwartet, dass sich hieraus auch therapeutische Strategien (z.B. SiRNA vermittelte Inhibition) entwickeln lassen, mit denen es möglich ist, das Tumorwachstum zu inhibieren.

Forschungsprojekte

Helicobacter hepaticus induzierte Expression inflammatorischer Zytokine in primären humanen Leberzellen

Helicobacter hepaticus, ein Bakterium aus der Gruppe der enterohepatischen Helicobacter spp. führt in bestimmten Mausstämmen zu einer chronisch aktiven Hepatitis und in deren Verlauf zur Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms (HCC). Eine Rolle von enterohepatischen Helicobacter spp. bei hepatobiliären Erkrankungen des Menschen wird diskutiert, eine Isolierung von Helicobacter spp. aus humanem Lebergewebe bei Patienten mit HCC ist allerdings bisher nicht gelungen. Eine Infektion der Leber erfolgt aus dem oberen Gastrointestinaltrakt über die Gallenwege. Bei Mäusen geht man davon aus, dass es in der Leber über das CDT (Cytolethal Distending Toxin) zu einer NF-kB (Nuclear

factor kappa B) vermittelten Aktivierung der Genexpression kommt.

Da in bestimmten Mausstämmen die Rolle von Helicobacter hepaticus induzierter chronischer Hepatitis gut untersucht ist nutzen wir diesen Helicobacter Stamm im Zellkulturmodell um die Interaktion dieser Zellen mit Helicobacter hepaticus zu untersuchen (siehe Abb. 1).

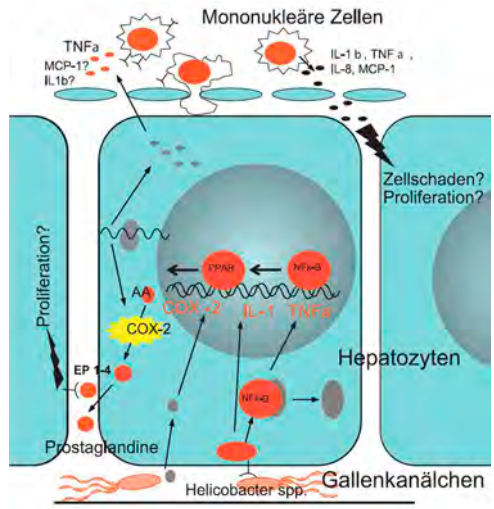


Abb. 1: Helicobacter hepaticus aszendiert über Gallengangskanälchen und führt über sein CDT (Cytolethal Distending Toxin) oder unspezifische Rezeptoren zu einer NF-kB (Nuclear factor kappa B) vermittelten Aktivierung der Genexpression von IL-1b (Interleukin-1 beta) und TNFa (Tumornekrosefaktor alpha), sowie einer PPAR (Peroxisome proliferator-activated receptor) vermittelten vermehrten Expression von COX-2 (Cyclo-oxygenase-2). Inflammatorische Zytokine und Prostaglandine werden in den extrazellulären Zwischenraum abgegeben und führen zur Aktivierung mononukleärer Zellen welche wiederum IL-1b, TNFa und IL-8 (Interleukin-8) synthetisieren. Inflammatorische Zytokine mononukleärer Zellen und hepatozellulär synthetisierte Prostaglandine könnten sowohl zu einem hepatozellulären Schaden als auch zur Proliferation von Hepatozyten führen. Abkürzungen: EP 1-4 (Prostaglandin-Rezeptoren); AA (Arachidonsäuren); MCP-1 (Monocyte chemotactic protein-1).

Primäre humane Hepatozyten werden aus Leberteil-Resektaten isoliert und nachfolgend für 2, 6, 24 und 48 Stunden sowie 7 Tage mit Helicobacter Hepaticus kokultiviert (siehe Abb. 2). Die Bestimmung der mRNA Expression von inflammatorischen Zytokinen [Interleukin-1 beta (IL-1b), Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha), Interleukin-8 (IL-8)] und von in Entzündungsreaktionen aktivierten Genen [Cyclooxygenase-2 (COX-2)] erfolgt mittels semiquantitativer PCR und real-time PCR. Die Konzentrationen von TNF-alpha und Prostaglandinen werden zusätzlich im Kulturüberstand mittels

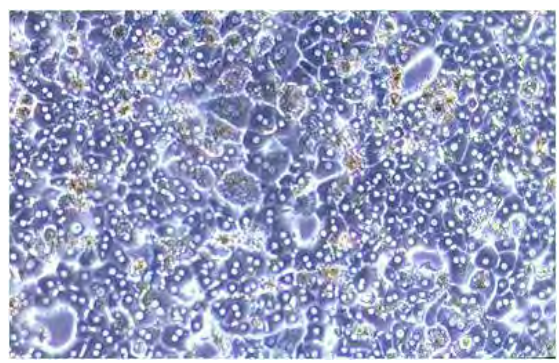


Abb. 2: Primäre humane Leberzellen 72 h nach Isolation aus einem Leber-Resektat

ELISA nachgewiesen. Periphere mononukleäre Zellen werden aus Spenderblut isoliert und mit dem Kokulturüberstand behandelt. Der Nachweis einer Aktivierung dieser mononukleären Zellen erfolgte durch Messung der IL-1b, TNF-alpha und IL-8 mRNA Expression.

Die Kokultivierung von Helicobacter hepaticus mit primären humanen Hepatozyten führte im Vergleich zur Kontrollkultur nach 2 und 6 Stunden zu einem signifikanten, teilweise bis zu 350-fachen Anstieg der mRNA-Expression von IL-1beta, TNF-a und COX-2 in den Leberzellen (siehe Abb. 3). Genauso war zu denselben Zeitpunkten TNF-alpha im Zellkulturüberstand erhöht. Nach 48 Stunden und 7 Tagen in Kultur konnte keine erhöhte mRNA Expression von inflammatorischen Zytokinen mehr nachgewiesen werden. Die vermehrte Expression von COX-2 in primären humanen Hepatozyten führte ebenfalls zu einem vermehrten Nachweis von Prostaglandinen im Zellkulturüberstand. Die Behandlung kultivierter mononukleärer Zellen mit dem Zellkulturüberstand von humanen Hepatozyten, die 24 Stunden mit Helicobacter hepaticus kokultiviert waren, führte in diesen zu einem bis zu 50-fachen Anstieg der IL-1b, TNF-alpha und IL-8 mRNA Expression im Vergleich zu den Kontrollkulturen.

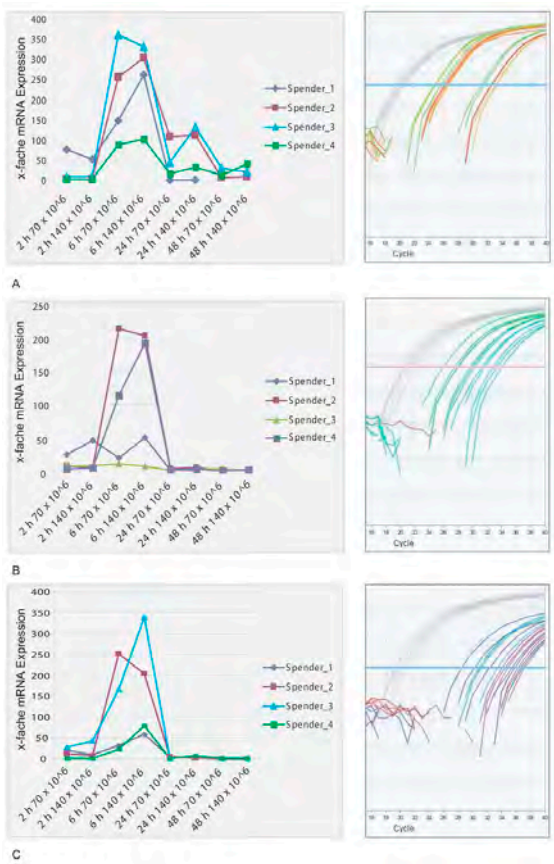


Abb. 3: Real-Time mRNA Expressions-Ergebnisse primärer humaner Leberzellen nach 2 h, 6h, 24 h und 48 h Kokultivierung mit 70x106 oder 140x106 Helicobacter hepaticus (A: IL-1beta, B: TNF-alpha, C: Cyclo-Oxygenase 2).

■ Projektleitung: Kleine, Moritz (Dr.), Bektas, Hüseyin (Prof.); Kooperationspartner: Inst. für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Förderung: Bayer

Weitere Forschungsprojekte

Role of regulatory T cells in the development of donor-speccific adaptation after clinical organ transplantation

■ Projektleitung: Schwinzer, R., Klempnauer, J.; Förderung: DFG-Sonderforschungsbereich 738, Teilprojekt B1

Targeting of costimulatory pathways for the control of human anti-pig cellular immune responses

■ Projektleitung: Schwinzer, R.; Förderung: DFG-Transregio Forschergruppe „Xenotransplantation", FOR 535, Projekt VI

Evaluation of the biologic activity of transgenes in genetically engineered porcine cells and tissue

■ Projektleitung: Schwinzer, 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: Schwinzer, R.; Kooperationspartner: 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), Schwinzer, R.; Kooperationspartner: Martin, U. (HTTG, Leibniz-Forschungslaboratorien); Förderung: DFG-Normalverfahren

Role of donor-specific immune responses in chronic allograft dysfunction

■ Projektleitung: Schwinzer, R.; Förderung: BMBF, IFB-Tx

Pilotstudie zur Untersuchung von Cytokin-Profilen in der Wundflüssigkeit von Patienten in Eu- bzw. Hypothyreose

■ Projektleitung: Scheumann, G.; Förderung: Genzyme

Analysis of xenogenic activation of the human coagulation system in xeno-perfused porcine kidneys

■ Projektleitung: Winkler, M., Tiede, A., Johanning, K.; Förderung: DFG, FOR 535, Teilprojekt IV

Untersuchungen zur Expression von Hämoxygenase-1 in der primär sklerosierenden Cholangitis und im cholangiozellulären Karzinom

■ Projektleitung: Klose; Kooperationspartner: Weissmüller, T. (Dr. med.), Gastroenterologie, Bock, M. (Dr. rer. nat.), Twincore; Förderung: Niedersächsiche Krebsgesellschaft Rudolf-Bartling-Stiftung

An exploratory study to compare the efficacy and safety of Micafungin as a pre-emptive treatment of invasive candidiasis versus placeboin high risk surgical subjects with intra-abdominal infections - a multicentre, randomized, double-blind study

■ Projektleitung: Knitsch (Dr.); Förderung: Astellas

A Prospective, Multi-Center, Randomized, Single-Blind Study to Compare the Hemostatic Patch to Fibrin Sealant (TachoSil®) in Subjects undergoing Hepatic Surgery

■ Projektleitung: Bektas (Prof.); Förderung: Covidien

A randomized, controlled, multicenter Study to evaluate the efficacy and safety of fibrin sealent VH S/D 500 S-APR (Tisseel) for hemostasis in subjects undergoing hepatic resection

■ Projektleitung: Bektas (Prof.); Förderung: Baxter

Mycamycine in routine practice for the treatment of invasive candidiasis, esophageal candidiasis or prophylaxis of candida infections, a multicentre, prospective non-interventional study

■ Projektleitung: Knitsch (Dr.); Förderung: Astellas

Randomized, Open label, Non-inferiority Study of Micafungin versus Standard Care for the Prevention of Invasive Fungal Disease in High Risk Liver Transplant Recipients

■ Projektleitung: Knitsch (Dr.); Förderung: Astellas

A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Dose IV Oritavancin vs IV Vancomycin for the Treatment of Patients with Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection (SOLO I)

■ Projektleitung: Winkler (Prof.); Förderung: The Medicines Company

Single centre, prospective, comparative, open-label, randomised study to evaluate the efficacy and tolerability of the combination of Moxifloxacin plus Metronidazole versus Piperacillin/Tazobactam for the treatment of patients with intra-abdominal abscesses

■ Projektleitung: Winkler (Prof.); Förderung: Bayer

Immunmodulation mit regulatorischen T-Zellen in der Leberzelltransplantation

■ Projektleitung: Vondran, F.; Kooperationspartner: Krech, T. (Dr.), Institut für Pathologie; Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Regulatorische T-Zellen zur Optimierung der Leberzelltransplantation – in vitro „proof of concept" mit primären humanen Hepatozyten

■ Projektleitung: Vondran, F.; Förderung: HiLF

Occurrence and clinical relevance of alloantibody formation to allomorphic NK cell receptors in transplant patients

■ Projektleitung: Jacobs, R., Klinik für Immunologie, project leader; Kooperationspartner: Pöhnert, D., Hundrieser, J., Schwinzer, R. (VCH), Figueiredo, C., Blasczyk, R., beide Abt. für Transfusionsmedizin; Förderung: IFB-Tx

Role of polymorphic proteins encoded by the Natural Killer Gene Complex in an allogeneic rat transplantation model

■ Projektleitung: Pöhnert, D.; Kooperationspartner: Hundrieser, J. (VCH); Förderung:

Originalpublikationen

Boesmueller C, Sieb M, Pascher A, Klempnauer J, Muehlbacher F, Strasak A, Margreiter R. Single shot of alemtuzumab as induction therapy after kidney transplantation is sufficient. Transpl Int; 2011;24(11):1053-1058

Drexler JF, Baumgarte S, Eschbach-Bludau M, Simon A, Kemen C, Bode U, Eis-Hübinger AM, Madea B, Drosten C. Human cardioviruses, meningitis, and sudden infant death syndrome in children. Emerg Infect Dis; 2011;17(12):2313-2315

Emmanouilidis N, Jäger MD, Winkler M, Klempnauer J. Boerhaave syndrome as a complication of colonoscopy preparation: a case report. J Med Case Reports; 2011;5(1):544

Habicht A, Bröker V, Blume C, Lorenzen J, Schiffer M, Richter N, Klempnauer J, Haller H, Lehner F, Schwarz A. Increase of infectious complications in ABO-incompatible kidney transplant recipients-a single centre experience. Nephrol Dial Transplant; 2011;26(12):4124-4131

Hafer C, Becker T, Kielstein JT, Bahlmann E, Schwarz A, Grinzoff N, Drzymala D, Bonnard I, Richter N, Lehner F, Klempnauer J, Haller H, Traeder J, Fliser D. High-dose erythropoietin has no effect on short- or long-term graft function following deceased donor kidney transplantation. Kidney Int; 2011;DOI: 10.1038/ki.2011.349

Hauschild J, Petersen B, Santiago Y, Queisser AL, Carnwath JW, Lucas-Hahn A, Zhang L, Meng X, Gregory PD, Schwinzer R, Cost GJ, Niemann H. Efficient generation of a biallelic knockout in pigs using zinc-finger nucleases. Proc Natl Acad Sci U S A; 2011;108(29):12013-12017

Jäger MD, Kaaden S, Emmanouilidis N, Lück R, Beckmann JH, Güner Z, Kespohl H, Glockzin K, Aselmann H, Kaudel CP, Schwarz A, Zapf A, Klempnauer J, Scheumann GF. Effect of incomplete parathyroidectomy preserving entire parathyroid glands on renal graft function. Arch Surg; 2011;146(6):704-710

Kleine M, Schrem H, Vondran FW, Krech T, Klempnauer J, Bektas H. Extended surgery for advanced pancreatic endocrine tumours. Br J Surg; 2012;99(1):88-94

Klymiuk N, Böcker W, Schönitzer V, Bähr A, Radic T, Fröhlich T, Wünsch A, Kessler B, Kurome M, Schilling E, Herbach N, Wanke R,

Nagashima H, Mutschler W, Arnold GJ, Schwinzer R, Schieker M, Wolf E. First inducible transgene expression in porcine large animal models. FASEB J; 2011;DOI: 10.1096/fj.11-185041

Kousoulas L, Emmanouilidis N, Klempnauer J, Lehner F. Living-Donor Liver Transplantation: Impact on Donor's Health-Related Quality of Life. Transplant Proc; 2011;43(10):3584-3587

Kulik U, Framke T, Grosshennig A, Ceylan A, Bektas H, Klempnauer J, Lehner F. Liver Resection of Colorectal Liver Metastases in Elderly Patients. World J Surg; 2011;35(9):2063-2072

Lankisch TO, Alten TA, Lehner F, Knitsch W. Biliary stent migration with colonic perforation: a very rare complication and the lesson that should be learned from it. Gastrointest Endosc; 2011;74(4):924-5; discussion 925

Li Y, Mederacke I, Scheumann GF, Baraki H, Wedemeyer H, Kutschka I. Simultaneous Mitral Valve Replacement and Liver Transplantation. Thorac Cardiovasc Surg; 2011;59(8):506-508

May M, Gueler F, Barg-Hock H, Heiringhoff KH, Engeli S, Heusser K, Diedrich A, Brandt A, Strassburg CP, Tank J, Sweep FC, Jordan J. Liver afferents contribute to water drinking-induced sympathetic activation in human subjects: a clinical trial. PLoS One; 2011;6(10):e25898

Mederacke I, Filmann N, Yurdaydin C, Bremer B, Puls F, Zacher BJ, Heidrich B, Tillmann HL, Rosenau J, Bock CT, Savas B, Helfritz F, Lehner F, Strassburg CP, Klempnauer J, Wursthorn K, Lehmann U, Manns MP, Herrmann E, Wedemeyer H. Rapid early HDV RNA decline in the peripheral blood but prolonged intrahepatic hepatitis delta antigen persistence after liver transplantation. J Hepatol; 2012;56(1):115-122

Pape L, Lehner F, Blume C, Ahlenstiel T. Pediatric kidney transplantation followed by de novo therapy with everolimus, low-dose cyclosporine a, and steroid elimination: 3-year data. Transplantation; 2011;92(6):658-662

Petersen B, Ramackers W, Lucas-Hahn A, Lemme E, Hassel P, Queisser AL, Herrmann D, Barg-Kues B, Carnwath JW, Klose J, Tiede A, Friedrich L, Baars W, Schwinzer R, Winkler M, Niemann H. Transgenic expression of human heme oxygenase-1 in pigs confers resistance against xenograft rejection during ex vivo perfusion of porcine kidneys. Xenotransplantation; 2011;18(6):355-368

Pischke S, Wursthorn K, Hadem J, Schmidt S, Heiringhoff Heinz K, Helfritz F, Strassburg CP, Lobers J, Zender L, Tutarel O, Wedemeyer J, Manns MP, Wedemeyer H, Rifai K, Gebel M. Liver transplantation: A new risk factor for intestinal intussusceptions. Ann Hepatol; 2011;10(1):38-42

Schlaphoff V, Lunemann S, Suneetha PV, Jaroszewicz J, Grabowski J, Dietz J, Helfritz F, Bektas H, Sarrazin C, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H. Dual Function of the NK Cell Receptor 2B4 (CD244) in the Regulation of HCV-Specific CD8+ T Cells. PLoS Pathog; 2011;7(5):e1002045

Schrem H, Reichert M, Reichert B, Becker T, Lehner F, Kleine M, Bektas H, Johanning K, Strassburg CP, Klempnauer J. Value of the SOFA score as a predictive model for short-term survival in high-risk liver transplant recipients with a pre-transplant labMELD score >/=30. Langenbecks Arch Surg; 2011;DOI: 10.1007/s00423-011-0881-9

Settmacher U, Gotz M, Rahmel A, Barthel E, Schlitt H, Puhl G, Broering D, Lehner F, Fischer L, Paul A, Schmidt J, Nadalin S, Obed A, Heise M. Living donor liver transplantation in adults in the MELD era in Germany - a multi-center retrospective analysis. Transpl Int; 2011;24(9):904-911

Timrott K, Vondran FW, Jaeger MD, Gottlieb J, Klempnauer J, Becker T. Incidence and outcome of abdominal surgical interventions following lung transplantation-a single center experience. Langenbecks Arch Surg; 2011;396(8):1231-1237

von Hahn T, Schulze A, Chicano Wust I, Heidrich B, Becker T, Steinmann E, Helfritz FA, Rohrmann K, Urban S, Manns MP, Pietschmann T, Ciesek S. The novel immunosuppressive protein kinase C inhibitor sotrastaurin has no pro-viral effects on the replication cycle of hepatitis B or C virus. PLoS One; 2011;6(9):e24142

Weismüller TJ, Kirchner GI, Scherer MN, Negm AA, Schnitzbauer AA, Lehner F, Klempnauer J, Schlitt HJ, Manns MP, Strassburg CP. Serum ferritin concentration and transferrin saturation before liver transplantation predict decreased long-term recipient survival. Hepatology; 2011;54(6):2114-2124

Übersichtsarbeiten

Chatzikyrkou C, Menne J, Gwinner W, Schmidt BM, Lehner F, Blume C, Schwarz A, Haller H, Schiffer M. Pathogenesis and management of hypertension after kidney transplantation. J Hypertens; 2011;29(12):2283-2294

Abstracts

2011 wurden 30 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Lehner, Frank (PD Dr. med.): Reaktivierung des Transkriptionsfaktors HNF6 als molekularer Ansatz in der Therapie des hepatisch metastasierenden kolorektalen Karzinoms.

Promotionen

Pöhnert, Daniel Simon (PhD Dr. med.): Role of polymorphic proteins encoded by the Natural Killer Gene Complex in an allogeneic rat transplantation model.

Reichert, Florian Benedikt Rüdiger (Dr. med.): Klinische Wertigkeit prognostischer Scores bei Hochrisikopatienten (labMELD-Score Ï 30) vor Lebertransplantation.

Schmidt, Daniela (Dr. med. dent.): Chirurgische Therapie der Pankreaskorpus- und Pankreasschwanzkarzinome: eine retrospektive Analyse der Daten und prognostisch relevanten Faktoren.

Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie

Direktor: Prof. Dr. Alexander Kapp

Tel.: 0511/532-230 • 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 Fokus auf das maligne Melanom und auf Hauttumoren bei Organtransplantation.

Forschungsprojekte

Die Bedeutung des Histamin-4-Rezeptors bei allergisch-entzündlichen Erkrankungen der Haut

Histamin hat zahlreiche Funktionen, insbesondere stellt es einen wichtigen Mediator bei Entzündungsreaktionen dar. Durch die Freisetzung von Histamin kann es unter anderem zu einer Kontraktion glatter Muskeln in Bronchien und Arterien kommen und es löst Juckreiz und Schmerzen durch eine Dilatation kleiner Blutgefäße und der Steigerung der Permeabilität von Kapillaren aus. Die Wirkung von Histamin wird über die vier bekannten G-Protein-gekoppelten Histaminrezeptoren H1R, H2R, H3R und H4R vermittelt. Der H4-Rezeptor ist erst vor wenigen Jahren kloniert worden und wird vornehmlich auf Zellen des Immunsystems exprimiert, so z. B. auf Granulozyten, Mastzellen, Monozyten, T-Zellen, und dendritischen Zellen. Unsere Arbeitsgruppe konnte die funktionelle Expression des H4R auf verschiedenen humanen Zellpopulationen nachweisen, welche eine relevante Rolle in chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen spielen. Eine ausführliche Übersicht wird in Tabelle 1 wiedergegeben.

Ein wichtiges Ziel unserer bisherigen Untersuchungen ist die Klärung der Frage, ob der H4R pro- oder antiinflammatorische Effekte vermittelt und daraus folgend, ob eine therapeutische Aktivierung oder Blockade des H4R sinnvoll ist. In bisherigen In-vitro-Untersuchungen konnten sowohl entzündungsfördernde Effekte wie die Induktion von Chemotaxis und Interleukin (IL-) 31 und IL-17 als auch entzündungshemmende Effekte wie die Suppression von Zytokinen der IL-12 Familie und des Chemokins CCL2 beobachtet werden. Um die Rolle des H4R bei der atopischen Dermatitis noch genauer zu erklären, beschäftigten wir uns mit der Analyse des H4R und seinen Funktionen in verschiedenen Zelltypen.

Zellpopulation	H4R-Expression	Regulation der H4R-Expression	Funktion des H4R	Referenz aus der eigenen AG
Antigen-präsentierende Zellen des Blutes				
Monozyten	X	↑ IFN-γ	↑ Calcium-Influx ↓ CCL2 ↓ IL-12 ↓ IL-27	Dijkstra et al., J Allergy Clin Immunol, 2007 Gschwandtner et al., J Leuk Biol, 2012
Monocyte-derived DC (MoDC)	X	↑ die Differenzierung von Monozyten zu MoDC	↓ IL-12 ↑ Chemotaxis	Gutzmer et al., J Immunol, 2005
6-Sulfo LacNAc DC (slanDC)	X	↑ IFN-γ bei Patienten mit AD	↓ TNF-α ↓ IL-12	Gschwandtner et al., Immunology, 2011
Plasmazytoide DC	X	↑ IFN-γ ↑ CpG bei Patienten mit Psoriasis	↓ TNF-α ↓ IFN-α ↓ CXCL8	Gschwandtner et al., J Invest Dermatol, 2011
Myeloide DC (CD11c+)	X	↑ IFN-γ	Untersuchungen laufen	
Antigen-präsentierende Zellen der Haut				
Langerhans-Zellen	X	nicht untersucht	↓ CCL2 ↑ Chemotaxis	Gschwandtner et al., Allergy, 2010
Inflammatorische dendritische epidermale Zellen (IDEC)	X	↑ IFN-γ	↓ CCL2	Dijkstra et al., J Invest Dermatol, 2008
T-Zellen				
Th2-Zellen	X	↑ IL-4/Th2-Zellen	↑ IL-31	Gutzmer et al., J Allergy Clin Immunol, 2009
Th17-Zellen	X		↑ IL-17	Mommert et al., Am J Pathol, 2012

Tab. 1: Expression, Regulation und Funktion des H4R auf Immunzellen. DC = dendritischen Zelle, Th = T-Helferzellen

Folgende Arbeitsschwerpunkte werden aktuell untersucht:

1. Analyse der Expression und Funktion des H4R auf myeloiden dendritischen Zellen und Monozyten

Als antigenpräsentierende Zellen spielen dendritische Zellen eine wichtige Rolle bei der Initiation allergischer Entzündungsreaktionen. In Hautläsionen von Patienten mit atopischer Dermatitis (AD) können signifikant mehr dendritische Zellen nachgewiesen werden als in nicht betroffenen Hautarealen. Wir konnten zeigen, dass sowohl 6-Sulfo LacNAc dendritische Zellen (slanDC) als auch plasmazytoide dendritische Zellen (pDC) den H4R exprimieren und Histamin über diesen Rezeptor in beiden Zellpopulationen antiinflammatorische Effekte wie z. B. eine verminderte TNF-α-Ausschüttung vermittelt. Eine weitere wichtige Subpopulation der DC stellen die myeloiden dendritischen Zellen (mDC) dar, deren Untersuchung hinsichtlich des H4R zusammen mit Monozyten momentan im Fokus steht. Sowohl in mDC als auch in Monozyten war es möglich die Poly: IC-induzierte Expression des Chemokins CXCL10 durch Histamin zu beeinflussen. Dies erfolgt sowohl konzentrations- als auch zeitabhängig. Durch Blockadeexperimente mit verschiedenen Rezeptor-Antagonisten konnten wir zeigen, dass in beiden Zelltypen die Expression von CXCL10 durch Histamin über verschiedene Rezeptoren moduliert wird. In Monozyten handelt es sich um einen alleinigen H2R-vermittelten Effekt, wohingegen in mDC neben dem H2R auch eine Beteiligung des H4R vorliegt. Dies repräsentiert einen neuen Mechanismus, neben der bekannten Herunterregulation von IL-12, über den Histamin eine Th1-Reaktion herunterreguliert und zu einem Shift zugunsten einer Th2-Reaktion führen kann.

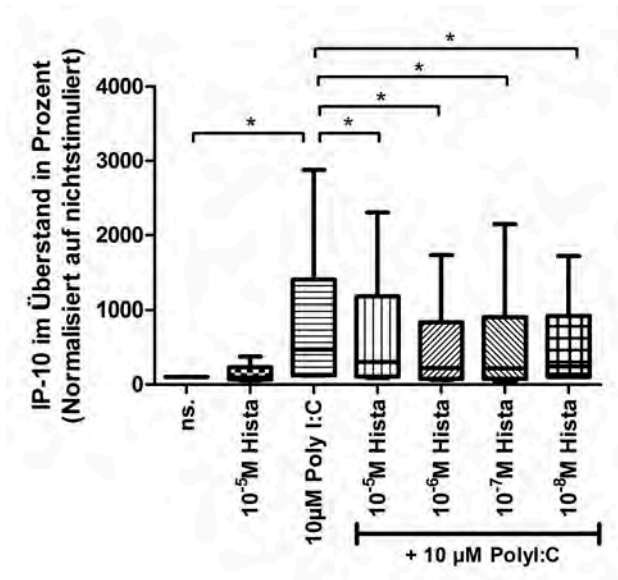


Abb. 1: Regulation der CXCL10-Expression in myeloiden dendritischen Zellen durch Histamin. mDC wurden mittels magnetischer Separation aus PBMC isoliert und anschließend mit unterschiedlichen Histamin-Konzentrationen vorinkubiert. Anschließend erfolgte eine 24-stündige Stimulation mit PolyI:C. Es zeigte sich eine konzentrationsabhängige Verminderung der CXCL10 Expression. Dargestellt ist der Median mit Minimum und Maximum von n = 8 Experimenten. *$p < 0,05$

2. Untersuchungen zur Expression und Funktion des Histamin-H4-Rezeptors auf humanen T-Lymphozyten

Im Verlauf von chronisch-entzündlichen Hautkrankheiten konnte die Freisetzung von Histamin aus Mastzellen in der atopischen Dermatitis, aber auch während des Entzündungsgeschehens in der Psoriasis gezeigt werden.

Auf humanen T-Zellen, insbesondere auf Th1 und Th2 polarisierten Zellen, wurden in frühen Arbeiten immunmodulatorische Effekte von Histamin via H1R und H2R beschrieben. In eigenen Studien konnten wir die Expression des H4R auf humanen CD4+ T-Zellen sowie seine vermehrte Expression unter Th2-Bedingungen nachweisen. Gezielte Stimulation des H4R auf diesen Zellen führte zur vermehrten Expression von IL-31 mRNA sowie zur Induktion des Transkriptionsfaktors AP-1. Dieser Effekt konnte auf CD4+ T-Zellen von Patienten mit atopischer Dermatitis verstärkt registriert werden (Gutzmer et al, 2009).

Die Einführung von IL-17 und IL-22 produzierenden Th17-Zellen erweiterte das Verständnis von Immunprozessen in den letzten Jahren, die durch die Th1/Th2-Dichotomie bisher nicht umfassend erklärt werden konnten.

Zirkulierende Th17-Zellen konnten vermehrt im Blut von Psoriasis-Patienten nachgewiesen werden. Ebenso findet sich eine erhöhte Expression von IL-17 mRNA und IL-17 freisetzenden T-Zellen in der Haut dieser Patienten. Auch in läsionaler Haut der atopischen Dermatitis finden sich IL-17 positive T-Zellen, diese infiltrieren die Haut vermehrt in der akuten Phase im Vergleich zum chronischen Stadium.

Wir konnten Th17-Zellen aus CD4+ memory T-Zellen durch Stimulation mit den Zytokinen IL-1ß und IL-23 generieren. Die Expression des H4R wurde von uns auf mRNA- und Proteinebene auf den in vitro polarisierten sowie *in situ* auf IL-17 positiven Lymphozyten im Infiltrat der Psoriasisplaque gezeigt.

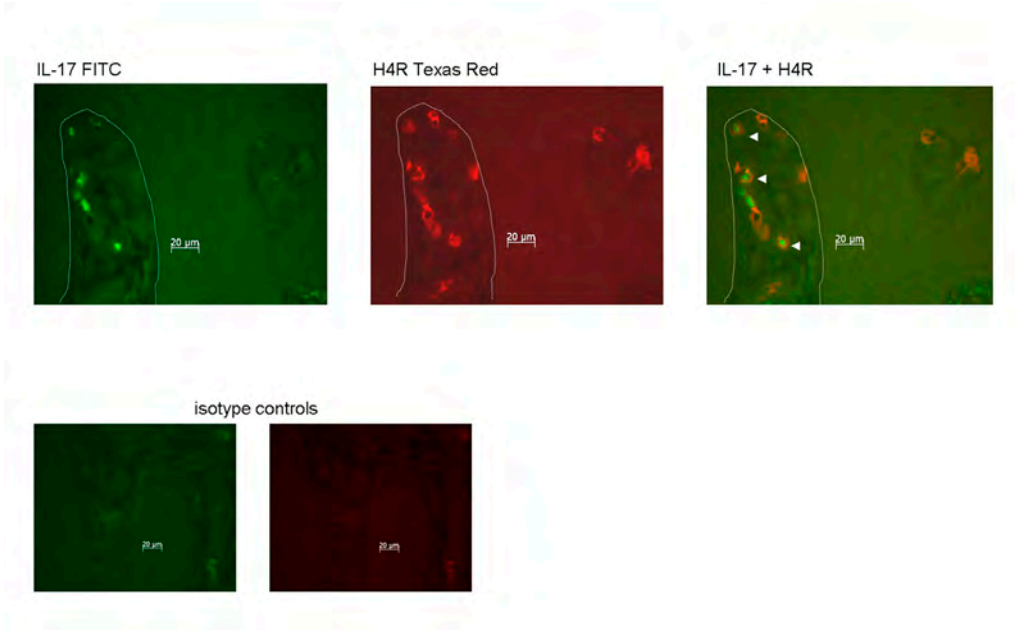


Abb. 2: Der H4R ist *in situ* auf infiltrierenden IL-17 positiven Zellen in der Psoriasis exprimiert. Immunfluoreszenzfärbungen in Hautläsionen von Psoriasis Patienten mit anti-IL-17 FITC und anti-H4R-Texas Red markierten Antikörpern zeigen die Kolokalisation von H4R auf IL-17 positiven Zellen.

Die Stimulation der Th17-Zellen mit Histamin und einem spezifischen H4R-Agonisten führte zur vermehrten Produktion von IL-17 mRNA und Protein (Mommert et al., 2012).

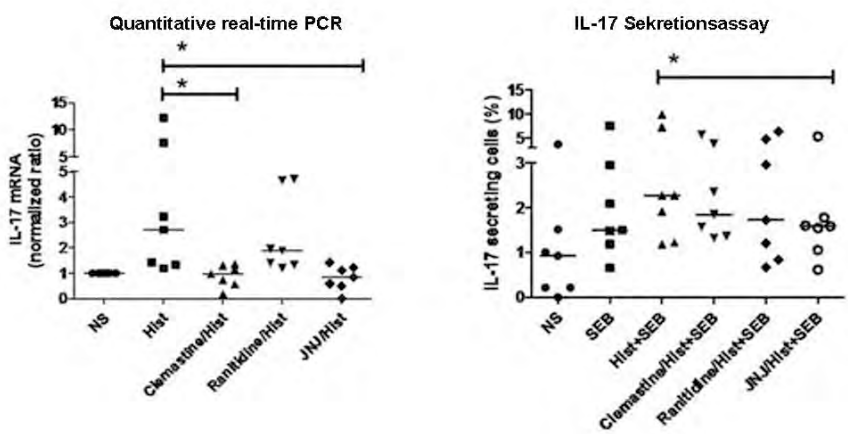


Abb. 3: Die durch Histamin induzierte Hochregulation der IL-17-Produktion wird überwiegend via H4R mediiert. Die vermehrte IL-17-Expression konnte auf mRNA-Ebene mithilfe des spezifischen H1R-Antagonisten Clemastin und des spezifischen H4R-Antagonisten JNJ7777120 signifikant geblockt werden. Zur Detektion des IL-17 auf Proteinebene wurde der IL-17-Sekretionassay eingesetzt. Hier konnte die Hochregulation von IL-17 nur durch den H4R spezifischen Antagonisten JNJ7777120 geblockt werden.

Der IL-17-Rezeptor ist auf diversen Immunzellen sowie auf Epithel-, Endothelzellen und Fibroblasten exprimiert. Die Modulation von IL-17 via H4R induziert in den Zielzellen vermehrt pro-inflammatorische Signale, sodass eine Abschwächung des Entzündungsgeschehens durch eine therapeutische Intervention mit H4R-Antagonisten hier sinnvoll erscheint.

3. Analyse der H4-Rezeptor-vermittelten Genexpression humaner Keratinozyten von Patienten mit atopischer Dermatitis (AD)

Die Rolle des H4R bei Ekzemerkrankungen der Haut stellt eine Schlüsselfrage unserer Projekte dar. In bislang unveröffentlichten Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe konnten wir zeigen, dass Patienten mit atopischer Dermatitis, verglichen mit gesunden Probanden bzw. Patienten mit Psoriasis, eine signifikant erhöhte Expression des H4-Rezeptors auf Keratinozyten aufweisen. Welche Auswirkungen diese verstärkte Expression und die dadurch ausgelösten Modulationen der Genexpression in Keratinozyten haben, ist ein weiteres Forschungsthema. Um detaillierte Einblicke in die H4R-vermittelte Genexpression bei der atopischen Dermatitis zu erlangen, erfolgte in Kooperation mit Dr. Oliver Dittrich-Breiholz (Institut für Physiologische Chemie) eine Microarray-basierte Analyse des mRNA-Transkriptoms in nichtstimulierten und H4R-stimulierten Keratinozyten von AD-Patienten. Die Auswertung dieser Daten ergab eine signifikante Regulation von insgesamt 52 Genen: Bei 43 dieser Gene erfolgte eine erhöhte Expression nach Stimulation des H4R, 9 Gene zeigten eine verminderte Expression. Unter diesen Genen befinden sich unter anderem 5 Wachstumsfaktoren, 5 Transkriptionsfaktoren und 2 Zytokine, deren genaue Bedeutung im Verlauf der atopischen Dermatitis und das mögliche therapeutische Potential dieser Targets nun untersucht werden. Diese Analyse wird durch Zellkulturexperimente und dem Einsatz eines In-vitro-Hautmodell erfolgen. Bei diesem Modell werden Keratinozyten auf einem Kollagengel kultiviert und können mit Histamin, H4R-Agonisten bzw. H4R-Antagonisten stimuliert werden. Anschließend erfolgt eine immunohistochemische und molekularbiologische Untersuchung.

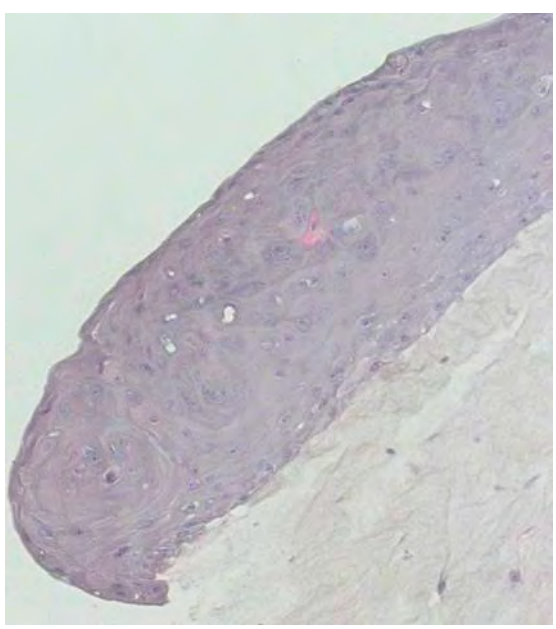


Abb. 4: HE-Färbung eines Querschnittes eines nichtstimulierten In-vitro-Hautmodells. Keratinozyten werden hierbei auf ein Kollagengel, welches Fibroblasten enthält, aufgebracht und anschließend über einen Zeitraum von 7 Tagen im Brutschrank inkubiert, sodass sich eine mehrschichtige Epidermis ausbilden kann. Schnittdicke beträgt 5 µM, 10-fache Vergrößerung.

4. Identifizierung neuer Zellpopulationen und möglicher therapeutischer Zielstrukturen in Läsionen chronisch-inflammatorischer Hauterkrankungen[Absatz]

Histamin ist in Läsionen chronisch-entzündlicher Hauterkrankungen präsent und die funktionelle H4R-Expression ist für eine Vielzahl von Zelltypen, welche bei diesen Erkrankungen von großer Bedeutung sind, beschrieben. Die Identifizierung neuer Zellpopulationen, die bei chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen eine relevante Rolle spielen und die Analyse ihrer möglichen Funktionen stellt ein Hauptziel unserer Forschung dar. In Kooperation mit der Arbeitsgruppe um Professor Seifert (Institut für Pharmakologie, Medizinische Hochschule Hannover) und Professor Kietzmann (Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Tierärztliche Hochschule Hannover) verfolgen wir dieses Ziel aus verschiedenen Perspektiven. Auch führten diese Kooperationen zu gemeinsamen Förderungen durch die DFG und Industrie.

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kietzmann, Manfred (Prof. Dr. med. vet.); Bäumer, Wolfgang (Prof. Dr. med. vet.), Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie, Tierärztliche Hochschule Hannover; Neumann, Detlef (Prof. Dr. rer. nat.), Seifert, Roland (Prof. Dr. med.), Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Medizinische Hochschule Hannover; Dittrich-Breiholz, Oliver (Dr. rer. nat.), Zentrale Forschungseinrichtung Transcriptomics, Institut für Physiologische Chemie, Medizinische Hochschule Hannover; Gschwandtner Maria (PhD), Tschachler Erwin (Prof. Dr. med.), Abteilung für Dermatologie, Medizinische Universität Wien; Stark, Holger (Prof. Dr.), Institut für pharmazeutische Chemie, ZAFES/Liff/CMP, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main.; Förderung: DFG: Gu434/5-2, EU: COST BM0806

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.); Förderung: DFG, Klinische Forschergruppe 250, Teilprojekt 6: WE 1289/8-1 AOBJ: 579752

Regulation der allergischen Entzündung in Lunge und Haut

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, GRK 1441/1 bzw. 1441/3

Autoimmunphänome bei der atopischen Dermatitis

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, GRK 1441/1 bzw. 1441/3

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

KMU-Innovativ-6: Entwicklung des Vorproduktes eines Therapeutikums zur effizienten kutanen Infektionsabwehr und Wundheilung durch die Kombination verschiedener humaner antimikrobieller Peptide

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, Projektträger Jülich (ptj): 0315917B

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: BMWi, Projektträger Aif/ZIM Berlin: KF 2117402 FR9

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: BMWi, Projektträger Aif/ZIM Berlin: KF 2117403 FR0

Schulungsprogramm zur besseren Versorgung von Erwachsenen mit atopischer Dermatitis (Neurodermitis) - Nationale prospektive randomisierte Multizenterstudie

■ Projektleitung: Heratizadeh, Annice (Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Gieler, Uwe (Prof. Dr. med.), Justus-Liebig-Universität Gießen; Förderung: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Präklinische Evaluation von selbst-differenzierenden und selbst-eliminierenden dendritischen Zellen zum Einsatz in der immunologischen und zytotoxischen Therapie des malignen Melanoms

■ Projektleitung: Satzger, Imke (Dr. med.), Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Stripecke, Renata (Prof. Dr. med.), Klinik für Hämatologie und Onkologie, MHH; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Einfluss von Staphylokokkenexotoxinen auf die Interleukin-22 Produktion von T-Zellen bei chronisch entzündlichen Hauterkrankungen

■ Projektleitung: Niebuhr, Margarete (PD Dr. med.); Förderung: MHH (HiLF)

Pathogenetische Rolle der miRNA beim malignen Melanom

■ Projektleitung: Satzger, Imke (Dr. med.), Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: MHH (LOM)

Untersuchungen zu neuroimmunen Mechanismen bei chronisch entzündlichen Hauterkrankungen

■ Projektleitung: Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.), Kapp, Alexander (Prof. Dr. med.); Förderung: MHH (LOM)

Pathogenetische Rolle von Granulozyten bei allergischen Entzündungsreaktionen der Haut und ihre Modulation durch anti-inflammatorische Medikamente

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.), Förderung: MHH (LOM)

Prognostische und therapeutische Konsequenzen der Schildwächterlymphknotenbiopsie bei Melanompatienten

■ Projektleitung: Satzger, Imke (Dr.med.), Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: MHH (LOM) und Wirtschaft

Apoptosemechanismen eosinophiler Granulozyten

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: MHH (LOM) und Wirtschaft

Untersuchung anti-inflammatorischer Medikamente auf die Serumaktivität bei Autoimmunurtikaria

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: MHH (LOM) und Wirtschaft

Untersuchungen zur Pathogenese der chronischen Urtikaria

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: MHH (LOM) und Wirtschaft

In-vitro-Diagnostik von Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: MHH (LOM) und 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

Originalpublikationen

Bajor A, Tischer S, Figueiredo C, Wittmann M, Immenschuh S, Blasczyk R, Eiz-Vesper B. Modulatory role of calreticulin as chaperokine for dendritic cell-based immunotherapy. Clin Exp Immunol; 2011;165(2):220-234

Balaji H, Heratizadeh A, Wichmann K, Niebuhr M, Crameri R, Scheynius A, Werfel T. Malassezia sympodialis thioredoxin-specific T cells are highly cross-reactive to human thioredoxin in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol; 2011;128(1):92-99.e4

Becker JC, Gutzmer R, Mauch C. Medikamentöse Tumortherapie. Hautarzt; 2011;62(6):412-413

Böhm M, Apel M, Sugawara K, Brehler R, Jurk K, Luger TA, Haas H, Paus R, Eiz-Vesper B, Walls AF, Ponimaskin E, Gehring M, Kapp A, Raap U. Modulation of basophil activity: A novel function of the neuropeptide alpha-melanocyte-stimulating hormone. J Allergy Clin Immunol; 2011;DOI: 10.1016/j.jaci.2011.11.012

Egberts F, Gutzmer R, Ugurel S, Becker JC, Trefzer U, Degen A, Schenck F, Frey L, Wilhelm T, Hassel JC, Schadendorf D, Livingstone E, Mauch C, Garbe C, Berking C, Rass K, Mohr P, Kaehler KC, Weichenthal M, Hauschild A. Sorafenib and pegylated interferon-alpha2b in advanced metastatic melanoma: a multicenter phase II DeCOG trial. Ann Oncol; 2011;22(7):1667-1674

Gschwandtner M, Mommert S, Köther B, Werfel T, Gutzmer R. The histamine H4 receptor is highly expressed on plasmacytoid dendritic cells in psoriasis and histamine regulates their cytokine production and migration. J Invest Dermatol; 2011;131(8):1668-1676

Gutzmer R, Jäger E, Vordermark D. Adjuvante Therapieansätze in der Onkologie: Eine kritische Nutzen-Risiko-Abwägung. Onkologie; 2011;34 Suppl 2:10-12

He Y, Esser P, Schacht V, Bruckner-Tuderman L, Has C. Role of kindlin-2 in fibroblast functions: implications for wound healing. J Invest Dermatol; 2011;131(1):245-256

Ising IM, Bembenek A, Gutzmer R, Köckerling F, Moesta KT. Enhanced postoperative lymphatic staging of malignant melanoma by endoscopically assisted iliacoinguinal dissection. Langenbecks Arch Surg; 2012;397(3):429-436

John SM, Werfel T. Kontaktekzeme. Allergologisch Flagge zeigen!. Hautarzt; 2011;62(10):731

Kapp A, Merk HF. Spezifische Immuntherapie. Hautarzt; 2011;62(9):648-649

Kasraie S, Niebuhr M, Baumert K, Werfel T. Functional effects of interleukin 31 in human primary keratinocytes. Allergy; 2011;66(7):845-852

Kopfnagel V, Werfel T, Wittmann M. Resting but not CpG stimulated keratinocytes suppress autologous T-helper cell proliferation-importance of PGE2 and T regulatory function. Exp Dermatol; 2011;20(5):394-400

Kopfnagel V, Wittmann M, Werfel T. Human keratinocytes express AIM2 and respond to dsDNA with IL-1beta secretion. Exp Dermatol; 2011;20(12):1027-1029

Maintz L, Wardelmann E, Walgenbach K, Fimmers R, Bieber T, Raap U, Novak N. Neuropeptide blood levels correlate with mast cell load in patients with mastocytosis. Allergy; 2011;66(7):862-869

Marziniak M, Phan NQ, Raap U, Siepmann D, Schürmeyer-Horst F, Pogatzki-Zahn E, Niederstadt T, Ständer S. Brachioradial pruritus as a result of cervical spine pathology: the results of a magnetic resonance tomography study. J Am Acad Dermatol; 2011;65(4):756-762

Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Bräutigam M, Seyfried S, Brehler R, Grabbe J, Hunzelmann N, Jakob T, Jung A, Kleine-Tebbe J, Mempel M, Meurer M, Reich K, Ruëff F, Schäkel K, Sengupta K, Sieder C, Simon JC, Wedi B, Zuberbier T, Mahler V, Staubach P. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. J Allergy Clin Immunol; 2011;128(1):202-209.e5

Muhr P, Zeitvogel J, Heitland I, Werfel T, Wittmann M. Expression of interleukin (IL)-1 family members upon stimulation with IL-17 differs in keratinocytes derived from patients with psoriasis and healthy donors. Br J Dermatol; 2011;165(1):189-193

Niebuhr M, Gathmann M, Scharonow H, Mamerow D, Mommert S, Balaji H, Werfel T. Staphylococcal alpha-toxin is a strong inducer of interleukin-17 in humans. Infect Immun; 2011;79(4):1615-1622

Niebuhr M, Heratizadeh A, Wichmann K, Satzger I, Werfel T. Intrinsic alterations of pro-inflammatory mediators in unstimulated and TLR-2 stimulated keratinocytes from atopic dermatitis patients. Exp Dermatol; 2011;20(6):468-472

Niebuhr M, Mamerow D, Heratizadeh A, Satzger I, Werfel T. Staphylococcal alpha-Toxin Induces a Higher T Cell Proliferation and Interleukin-31 in Atopic Dermatitis. Int Arch Allergy Immunol; 2011;156(4):412-415

Novak N, Thaci D, Hoffmann M, Fölster-Holst R, Biedermann T, Homey B, Schaekel K, Stefan JA, Werfel T, Bieber T, Sager A, Zuberbier T. Subcutaneous immunotherapy with a depigmented polymerized birch pollen extract-a new therapeutic option for patients with atopic dermatitis. Int Arch Allergy Immunol; 2011;155(3):252-256

O'Day S, Pavlick A, Loquai C, Lawson D, Gutzmer R, Richards J, Schadendorf D, Thompson JA, Gonzalez R, Trefzer U, Mohr P, Ottensmeier C, Chao D, Zhong B, de Boer CJ, Uhlar C, Marshall D, Gore ME, Lang Z, Hait W, Ho P, CNTO 95 Investigators. A randomised, phase II study of intetumumab, an anti-alphav-integrin mAb, alone and with dacarbazine in stage IV melanoma. Br J Cancer; 2011;105(3):346-352

Pincha M, Salguero G, Wedekind D, Sundarasetty BS, Lin A, Kasahara N, Brugman MH, Jirmo AC, Modlich U, Gutzmer R, Büsche G, Ganser A, Stripecke R. Lentiviral vectors for induction of self-differentiation and conditional ablation of dendritic cells. Gene Ther; 2011;18(8):750-764

Purwar R, Bäumer W, Niebuhr M, Tschernig T, Kietzmann M, Werfel T. A protective role of complement component 3 in T cell-mediated skin inflammation. Exp Dermatol; 2011;20(9):709-714

Raap U, Wieczorek D, Schenck F, Kapp A, Wedi B. The basophil activation test is a helpful diagnostic tool in anaphylaxis to sesame with false-negative specific IgE and negative skin test. Allergy; 2011;66(11):1497-1499

Reginald K, Westritschnig K, Linhart B, Focke-Tejkl M, Jahn-Schmid B, Eckl-Dorna J, Heratizadeh A, Stöcklinger A, Balic N, Spitzauer S, Niederberger V, Werfel T, Thalhamer J, Weidinger S, Novak N, Ollert M, Hirschl AM, Valenta R. Staphylococcus aureus fibronectin-binding protein specifically binds IgE from patients with atopic dermatitis and requires antigen presentation for cellular immune responses. J Allergy Clin Immunol; 2011;128(1):82-91.e8

Rossbach K, Nassenstein C, Gschwandtner M, Schnell D, Sander K, Seifert R, Stark H, Kietzmann M, Baumer W. Histamine H(1), H(3) and H(4) receptors are involved in pruritus. Neuroscience; 2011;190:89-102

Rössing K, Novak N, Mommert S, Pfab F, Gehring M, Wedi B, Kapp A, Raap U. Brain-derived neurotrophic factor is increased in serum and skin levels of patients with chronic spontaneous urticaria. Clin Exp Allergy; 2011;41(10):1392-1399

Satzger I, Meier A, Alter M, Kapp A, Gutzmer R. Parameters predicting prognosis in melanoma sentinel nodes. J Clin Oncol; 2011;29(26):3588-3590

Tasic T, Bäumer W, Schmiedl A, Schwichtenhövel F, Pabst R, Raap U, von Hörsten S, Stephan M. Dipeptidyl peptidase IV (DPP4) deficiency increases Th1-driven allergic contact dermatitis. Clin Exp Allergy; 2011;41(8):1098-1107

Wang D, Eiz-Vesper B, Zeitvogel J, Dressel R, Werfel T, Wittmann M. Human keratinocytes release high levels of inducible heat shock protein 70 that enhances peptide uptake. Exp Dermatol; 2011;20(8):637-641

Wedi B, Maurer M, Zuberbier T. Neue Urtikaria-Leitlinie - Ein Europäisches Empfehlungsgerüst. Allergo Journal; 2011;20(5):231

Werfel T. Editorial. Allergologie; 2011;34(11):527-528

Werfel T. Editorial. Allergologie; 2011;34(12):567-568

Werfel T. Editorial. Allergologie; 2011;34(2):59

Werfel T. Editorial. Allergologie; 2011;34(4):175-176

Werfel T. Editorial. Allergologie; 2011;34(6):283-284

Werfel T. Editorial. Allergologie; 2011;34(7):327-328

Werfel T. Editorial. Allergologie; 2011;34(9):439-440

Werfel T. Editorial. Allergologie; 2011;34(5):235-236

Wieczorek D, Kapp A, Wedi B. Omalizumab in der Behandlung unterschiedlicher Urtikariasubtypen. Allergo Journal; 2011;20(5):244-248

Wittmann M, Kingsbury SR, McDermott MF. Is caspase 1 central to activation of interleukin-1? Joint Bone Spine; 2011;78(4):327-330

Übersichtsarbeiten

Degen A, Alter M, Schenck F, Kapp A, Gutzmer R. Kutane Nebenwirkungen der medikamentösen Tumortherapie. Hautarzt; 2011;62(6):444-450

Gutzmer R, Gschwandtner M, Rossbach K, Mommert S, Werfel T, Kietzmann M, Baeumer W. Pathogenetic and therapeutic implications of the histamine H4 receptor in inflammatory skin diseases and pruritus. Front Biosci (Schol Ed); 2011;3:985-994

Heratizadeh A, Wichmann K, Werfel T. Food allergy and atopic dermatitis: how are they connected? Curr Allergy Asthma Rep; 2011;11(4):284-291

Klör HU, Weizel A, Augustin M, Diepgen TL, Elsner P, Homey B, Kapp A, Ruzicka T, Luger T. The impact of oral vitamin A derivatives on lipid metabolism - What recommendations can be derived for dealing with this issue in the daily dermatological practice? J Dtsch Dermatol Ges; 2011;9(8):600-606

Niebuhr M, Kapp A, Werfel T, Heratizadeh A. Kontaktallergie und Atopie. Hautarzt; 2011;62(10):744-750

Novak N, Werfel T. Spezifische Immuntherapie und atopische Dermatitis. Was gibt es Neues? Hautarzt; 2011;62(9):650-656

Przybilla B, Ruëff F, Walker A, Räwer H-C, Aberer W, Bauer CP, Berdel D, Biedermann T, Brockow K, Forster J, Fuchs T, Hamelmann E, Jakob T, Jarisch R, Merk HF, Müller U, Ott H, Sitter W, Urbanek R, Wedi B. Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. Allergo Journal; 2011;20(6):318-339

Raap U, Ständer S, Metz M. Pathophysiology of itch and new treatments. Curr Opin Allergy Clin Immunol; 2011;11(5):420-427

Raap U, Wagenmann M, Pfaar O. Aktueller Stand der spezifischen Immuntherapie mit Tierepithelien. Hautarzt; 2011;62(9):657-662

Satzger I, Klein M, Löser C, Möhrle M, Reske S, Kapp A, Gutzmer R. Zum Benefit der Patienten: die Schildwächterlymphknotenentfernung. J Dtsch Dermatol Ges; 2011;9(11):922-926

Schacht V, Kapp A. Entzündliche Dermatitiden. Pathologe; 2011;32(5):384-390

Ständer S, Raap U. Chronischer Pruritus. Lindern Sie den Juckreiz, bevor Ihr Patient aus der Haut fährt. MMW Fortschr Med; 2011;153(23):38-41; quiz 42

Ständer S, Raap U, Weisshaar E, Schmelz M, Mettang T, Handwerker H, Luger TA. Pathogenesis of pruritus. J Dtsch Dermatol Ges; 2011;9(6):456-463

Wedi B, Ruëff F. Pharmakoprophylaxe und Begleitmedikation bei spezifischer Immuntherapie. Hautarzt; 2011;62(9):663-670

Wittmann M, Goodfield M. Cytokines in cutaneous lupus erythematosus. Expert Review of Dermatology; 2011;6(4):381-394

Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, Grabbe J, Hamelmann E, Hartmann K, Jakob T, Maurer M, Merk HF, Ollert M, Ruëff F, Schmid-Grendelmeier P, Staubach P, Voigtmann I, Wedi B. Teil 2: Therapie der Urtikaria - Deutschsprachige Version der internationalen S3-Leitlinie. Allergo Journal; 2011;20(5):259-276

Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, Grabbe J, Hamelmann E, Hartmann K, Jakob T, Merk HF, Ollert M, Ruëff F, Schmid-Grendelmeier P, Staubach P, Voigtmann I, Wedi B, Maurer M. S3-Leitlinie Urtikaria,. Teil 1: Klassifikation und Diagnostik der Urtikaria - deutschsprachige Version der internationalen S3-Leitlinie. Allergologie; 2011;34(12):569-580

Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, Grabbe J, Hamelmann E, Hartmann K, Jakob T, Merk HF, Ollert M, Ruëff F, Schmid-Grendelmeier P, Staubach P, Voigtmann I, Wedi B, Maurer M. Teil 1: Klassifikation und Diagnostik der Urtikaria - Deutschsprachige Version der internationalen S3-Leitlinie. Allergo Journal; 2011;20(5):249-258

Buchbeiträge, Monografien

Elsner J, Werfel T, Kapp A. Kapitel 8.3: Allergie vom Soforttyp (Typ I) - eosinophile Granulozyten und Spätphasenreaktion. In: Saloga Joachim, Angerer Peter[Hrsg.]: Allergologie-Handbuch: Grundlagen und klinische Praxis; mit 189 Tabellen; mit Handouts für Patienten und Ärzte zum Download.. 2. Aufl.Stuttgart: Schattauer, 2012. S. 92-104

Heratizadeh A, Kapp A, Werfel T. Atopische Dermatitis. In: Heppt W, Bachert C[Hrsg.]: Praktische Allergologie: 133 Tabellen. 2., voll. überarb. u. erw. Aufl.Stuttgart u.a.: Thieme, 2011. S. 77-87

Niebuhr M. Infections and bacterial colonization including treatment. In: Werfel T, Spergel J, Kiess W[Hrsg.]: Atopic dermatitis in childhood and adolescence. Basel u.a.: Karger, 2011. S. 90-100 (Pediatric and adolescent medicine; 15)

Niebuhr M, Kapp A, Werfel T. Allergisches Kontaktekzem. In: Heppt Werner, Augustin Albert[Hrsg.]: Praktische Allergologie: 133 Tabellen. 2., voll. überarb. und erw. Aufl.Stuttgart u.a.: Thieme, 2011. S. 64-76

Raap U, Kapp A. Neuroimmunolgy and Itch of Atopic Dermatitis. In: Werfel T, Spergel J, Kiess W[Hrsg.]: Atopic dermatitis in childhood and adolescence. Basel u.a.: Karger, 2011. S. 56-63 (Pediatric and adolescent medicine; 15)

Raap U, Schmid-Ott G. Psychological Factors of Atopic Dermatitis. In: Werfel T, Spergel J, Kiess W[Hrsg.]: Atopic dermatitis in childhood and adolescence. Basel u.a.: Karger, 2011. S. 50-55 (Pediatric and adolescent medicine; 15)

Wedi B. Kapitel 17.4: Provokationen mit Nahrungsmitteln und Additiva. In: Saloga Joachim, Angerer Peter[Hrsg.]: Allergologie-Handbuch: Grundlagen und klinische Praxis; mit 189 Tabellen; mit Handouts für Patienten und Ärzte zum Download. 2. Aufl.Stuttgart: Schattauer, 2012. S. 289-300

Wedi B, Czech W. Immunkomplex-/Hypersensitivitätsvaskulitis. In: Heppt Werner, Augustin Albert[Hrsg.]: Praktische Allergologie: 133 Tabellen. 2., voll. überarb. und erw. Aufl.Stuttgart u.a.: Thieme, 2011. S. 96-102

Wedi B, Kapp A. Urtikaria und Angioödem. In: Heppt Werner, Augustin Albert[Hrsg.]: Praktische Allergologie: 133 Tabellen. 2., voll. überarb. und erw. Aufl.Stuttgart u.a.: Thieme, 2011. S. 87-95

Werfel T. Classification, Clinical Features and Differential Diagnostics of Atopic Dermatitis. In: Werfel T, Spergel J, Kiess W[Hrsg.]: Atopic dermatitis in childhood and adolescence. Basel u.a.: Karger, 2011. S. 1-10 (Pediatric and adolescent medicine; 15)

Werfel T, Spergel J, Kiess W. Preface. In: Werfel T, Spergel J, Kiess W[Hrsg.]: Atopic dermatitis in childhood and adolescence. Basel u.a.: Karger, 2011. S. VII-VIII (Pediatric and adolescent medicine; 15)

Wichmann K, Heratizadeh A. Inhalant Allergy. In: Werfel T, Spergel J, Kiess W[Hrsg.]: Atopic dermatitis in childhood and adolescence. Basel u.a.: Karger, 2011. S. 82-89 (Pediatric and adolescent medicine; 15)

Wichmann K, Werfel T. Hauttestung. In: Heppt W, Bachert C[Hrsg.]: Praktische Allergologie: 133 Tabellen. 2., voll. überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart u.a.: Thieme, 2011. S. 185-198

Wichmann K, Werfel T, Kapp A. Hauttestung: Reibtest, Scratch-Test, Prick-Test, Intrakutantest, Epikutantest. In: Heppt Werner, Augustin Albert[Hrsg.]: Praktische Allergologie: 133 Tabellen. 2., voll. überarb. und erw. Aufl.Stuttgart u.a.: Thieme, 2011. S. 185-197

Herausgeberschaften

Werfel T, Spergel J, Kiess W[Hrsg.]: Atopic dermatitis in childhood and adolescence. Basel u.a.: Karger, 2011. S. VIII, 161 S. (Pediatric and adolescent medicine; 15)

Abstracts

2011 wurden 22 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Niebuhr, Margarete Maria (PD Dr. med.): Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen angeborenem Immunsytem, Allergie und atopischer Dermatitis.

Promotionen

Balaji, VHari (PhD M.Sc.): Autoallergic immune responses in atopic dermatitis.

Gathmann, Merle (Dr. med.): Einfluss von staphylogenem [alpha]-Hämolysin auf die IL-17-Produktion in PBMCs und CD4+ T-Zellen von Patienten mit atopischer Dermatitis und Psoriasis.

Lutat, Carolin (Dr. med.): Untersuchungen zur TLR-2 Expression und zu TLR-2 vermittelten Effekten auf Makrophagen von Patienten mit atopischer Dermatitis.

Muhr, Philipp (Dr. med.): IL-17 stimulierte humane primäre Keratinozyten und autologe CD4+CCR6+ T-Zellen interagieren mit Hilfe eines IL-1 vermittelten positiven Rückkopplungsmechanismus.

Spiegel, Janine Charlotte (Dr. med.): Immunomodulatorische Effekte des H 4-Rezeptors auf Monozyten.

Terfloth, Kerstin (Dr. med.): Cisplatin, Gemcitabin und Treosulfan als Chemotherapiekombination für vorbehandelte, fortgeschritten metastasierte Melanome der äußeren Haut und der Aderhaut.

Stipendien

Kunsleben, Nicola (AG Prof. U. Raap): Reisestipendium der EAACI für den EAACI-Kongress vom 11.-15.06.2011 in Istanbul, Türkei, erhalten aufgrund der hohen Abstract-Qualität.

Gehring, Manuela: Reisestipendium der EAACI für den EAACI-Kongress vom 11.-15.06.2011 in Istanbul, Türkei, erhalten aufgrund der hohen Abstract-Qualität.

Wissenschaftspreise

Heratizadeh, Annice (Dr.med.): Forschungspreis „Atopische Dermatitis" der Stiftung Pro Derma Hamburg für die im British Journal of Dermatology veröffentlichte Arbeit „The role of T-cell reactivity towards the autoantigen α-NAC in atopic dermatitis".

Kunsleben, Nikola (AG Prof. U. Raap): 1. Posterpreis für das Poster „IL-31 induces chemotaxis and superoxide anion release of human eosinophils" der European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), Istanbul, Türkei.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutsche Krebshilfe; Vorstandsmitglied der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO); Ärztliches Mitglied der Schlichtungsstelle der norddeutschen Ärztekammern; Arbeitsgruppenleiter bei der Erstellung der S3-Leitlinie „Malignes Melanom".

Heratizadeh, Annice (Dr.med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeiten für internationale Journale sowie für die British Skin Foundation.

Kapp, Alexander (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit; Hauptschriftleiter der Zeitschrift Hautarzt.

Niebuhr, Margarete (PD Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit für internationale Journale; Sektionssprecherin der Junior-Member-Sektion der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI).

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 Orga¬nisation (WAO); Sprecherin der Sektion Dermatologie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI); 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.; Mitglied im Vorstand (ExCom) der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI), Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI).

Forschungsabteilung Immundermatologie und experimentelle Allergologie

Leiter: Prof. Dr. Thomas Werfel

Tel.: 0511/532-5092 • E-Mail: werfel.thomas@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/immundermatologie.html

Forschungsprofil

Der wissenschaftliche Schwerpunkt der Forschungsabteilung Immundermatologie und experimentelle Allergologie liegt in der Untersuchung von allergischen Erkrankungen mit Manifestationen an der Haut, von chronisch entzündlichen Hautkrankheiten und von Autoimmunerkrankungen der Haut. In den Projekten der Forschungsabteilung stehen Untersuchungen zu Ekzemkrankheiten (atopische Dermatitis, allergisches Kontaktekzem) und zur Psoriasis derzeit im Mittelpunkt. 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) 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 auf den Bericht der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie verwiesen.

Forschungsprojekte

Forschungsschwerpunkt: Autoimmunität bei atopischer Dermatitis

Bei der atopischen Dermatitis (AD) handelt es sich um eine entzündliche Hauterkrankung mit chronisch-rezidivierendem Verlauf. Eine Vielzahl von Faktoren spielt im Krankheitsverlauf der atopischen Dermatitis eine Rolle. So können zum Beispiel genetische Faktoren zu einer erhöhten Durchlässigkeit der Hautbarriere führen, was eine Sensibilisierung auch gegenüber mikrobiellen Allergenen zusätzlich zu Nahrungsmittel- und Aeroallergenen erleichtert. Bei 80% der erwachsenen Patienten sind spezifische IgE-Antikörper gegen perenniale, saisonale und/oder Nahrungsmittelallergene nachweisbar.

Darüber hinaus ist schon seit den 20er Jahren des letzten Jahrhunderts bekannt, dass Atopie-Patienten auch positive Pricktestreaktionen auf humane Zellextrakte zeigen können. In den vergangenen Jahren konnten verschiedene humane Autoallergene identifiziert und isoliert werden: Eine besondere Untergruppe stellen dabei solche Autoallergene dar, die keine Homologien zu bekannten Umwelt-Allergenen aufweisen (Hom s 1 - s 5; sog. A-Ag). Im Gegensatz zu B-Ag, für welche wir auf T-Zellebene kürzlich für ein mikrobielles Antigen ein hohes Maß an Kreuzreaktivität zu einem humanen Protein bei atopischer Dermatitis zeigen konnten (Balaji et al. 2011, J. Allergy Clin. Immunol.), ist hier nicht eine Homologie im Sinne eines „molecular mimicry" der Sensibilisierung zugrunde liegend. Vielmehr wird postuliert, dass es beispielsweise durch einen mechanischen Reiz wie Kratzen zur Freisetzung von intrazellulären epithelialen Antigenen/Autoallergenen und in der Folge zur (Auto-) Sensibilisierung kommt.

In den letzten Jahren konnten wir in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Professor R. Valenta, Wien, erstmals bei Patienten mit AD eine T-Zell-vermittelte Immunantwort gegenüber dem Autoallergen α-NAC (Hom s 2) nachweisen. In weiterführenden Arbeiten konnten wir aus läsionaler Haut und peripherem Blut von Patienten mit AD α-NAC-spezifische T-Zell-Klone isolieren. Die aus läsionaler Haut generierten α-NAC-spezifischen T-Zellklone produzierten vornehmlich IFN-γ und zum Teil auch IL-17 (Heratizadeh et al. 2011 Br. J. Dermatol.). Während aus der Haut fast ausschließlich

CD4+ T-Zellklone isoliert werden konnten, konnten aus dem Blut vornehmlich CD8+ T-Zellklone generiert werden.

I) Im ersten Teilprojekt wurden 2011 die α-NAC-spezifischen CD4+ und CD8+ T-Zellen nun näher charakterisiert und immundominante Epitope von α-NAC identifiziert. Hinsichtlich spezifischer CD4+ T-Lymphozyten wurden zur Identifizierung von MHC-Klasse II-Epitopen T-Zell-Linien für das Gesamtprotein α-NAC von Patienten mit AD und IgE-Sensibilisierung auf α-NAC angelegt. Das Zytokinprofil dieser Peptid-spezifischen T-Zell-Linien war ebenfalls Th1-dominiert, daneben waren auch Th2-, Th0- und Th17-Linien zu finden. Diese wurden anschließend mit sich überlappenden Fragmenten des Proteins α-NAC (bestehend aus jeweils 15 Aminosäure-Peptiden), restimuliert. Diese „15-mer"-Peptide zeichnen sich dadurch aus, dass sie ausschließlich über MHC-II-Moleküle gebunden und damit CD4+ T-Helferzellen präsentiert werden können. Mittels ^{3}H-Thymidin-Einbau wurde die Proliferaton der T-Zell-Linien bestimmt. So konnten zwei immundominante Peptide aus α-NAC identifiziert werden.

Zur Identifikation von immunogenen Epitopen zur Präsentation über MHC Klasse I an CD8+ T-Lymphozyten wurden zum einen wiederum Proliferationsassays mit Stimulation von PBMC durch „8-mer"-Peptide durchgeführt. Da diese Peptide sowohl von MHC-Klasse I- wie auch von Klasse II-Molekülen präsentiert werden können, wurde hier gezielt die Proliferation der CD8+ T-Zellen mittels CFSE-Markierung detektiert. Zum anderen wurden die Kandidatenpeptide hinsichtlich ihrer Bindungsfähigkeit an MHC-Klasse I-Moleküle auf der humanen Zelllinie T2 untersucht, da die Bindungsfähigkeit einen deutlichen Hinweis für die Immunogenität eines Peptids darstellt. Es konnten hier ebenfalls zwei immundominante Peptide identifiziert werden.

Seit 15 Jahren ermöglicht der Einsatz von MHC-Tetrameren eine nähere Charakterisierung Antigen-spezifischer T-Zellen. Durch die Beladung von MHC-Tetrameren mit einem immunogenen Epitop können über deren Bindung an den T-Zell-Rezeptor Antigen-spezifische T-Zellen markiert werden. Mittels MHC-Tetrameren ist nicht nur eine Visualisierung und Bestimmung der Frequenz Antigen- (und Allergen)-spezifischer T-Zellen, sondern auch deren Isolation und phänotypische Charakterisierung möglich.

Über Kooperation mit Dr. W. Kwok, Seattle, sowie über kommerziellen Bezug verfügen wir mittlerweile sowohl

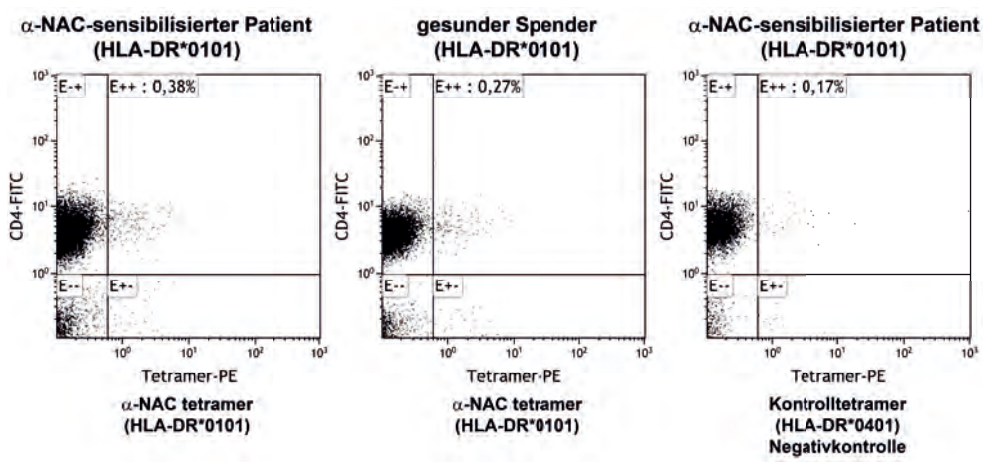


Abb. 1: Tetramer-Färbung von α-NAC-spezifischen CD4+ T-Lymphozyten; die Färbung erfolgte nach Anreicherung der spezifischen T-Zellen durch 14-tägige Stimulation mit dem entsprechenden Peptid. Nach Ausschluss nicht-vitaler Zellen und Monozyten kann für eine Subpopulation an CD4+ T-Lymphozyten Bindung des α-NAC-spezifischen Tetramers nachgewiesen werden. In α-NAC IgE-sensibilisierten Patienten mit AD ist die Frequenz dieser verglichen mit gesunden Spendern deutlich erhöht. Durch den Einsatz eines Negativkontroll-Tetramers konnte ein geringes Maß an unspezifischer Bindung detektiert werden. Angegebene Werte beziehen sich auf den Anteil der CD4+Tetramer+Zellen innerhalb der Lymphozytenpopulation.

über MHC-Klasse I- als auch über Klasse II- Tetramere, welche α-NAC-spezifische T-Zellen mithilfe der identifizierten immunogenen Epitope binden (vgl. Abb. 1). Diese MHC-Tetramere werden zur Ex-vivo-Analyse der Allergen-spezifischen T-Lymphozyten eingesetzt, um nähere Erkenntnisse über deren Frequenz und spezifische Eigenschaften zu gewinnen.

II) Im Fokus des zweiten Teilprojekts stand 2011 die nähere Untersuchung der Immunmechanismen, die einer T-Zellaktivierung durch α-NAC zugrunde liegen. Mittels FACS-Analyse konnte gezeigt werden, dass α-NAC nicht nur CD4+ T-Helferzellen, sondern auch Monozyten bindet (vgl. Abb. 2). Die Monozyten wurden durch die Stimulation mit α-NAC aktiviert, was sich zum einen anhand der Phosphorylierung von p44/42 (Erk) und NF-κB zeigte. Zum anderen induzierte α-NAC in den Monozyten die Expression und Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-12 p40 und IL-6, die wiederum T-Zellen aktivieren können.

Wurden PBMCs mit α-NAC stimuliert, konnte außerdem mittels Western Blot neben einer p44/42- und NF-

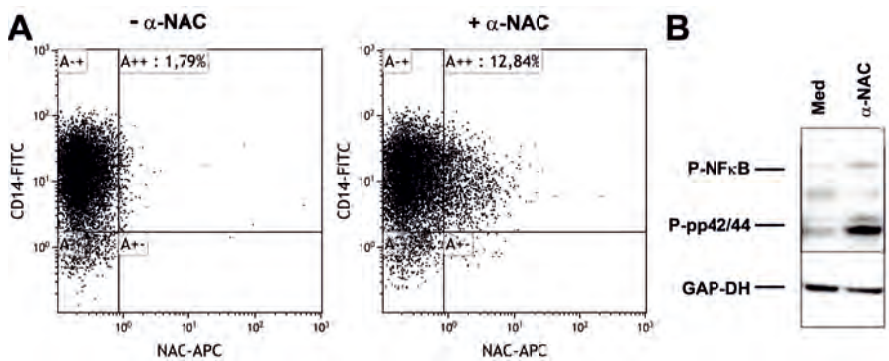


Abb. 2: α-NAC bindet und aktiviert Monozyten. A) PBMCs wurden mit α-NAC inkubiert, diese Bindung wurde anschließend mittels FACS mit einem α-NAC-spezifischen Antikörper (APC-markiert) sowie einem FITC-gekoppelten Antikörper für den Monozyten-Marker CD14 nachgewiesen. Der Anteil α-NAC+ CD14+ Zellen steigt von 1,79% ohne Inkubation mit α-NAC auf 12,84% bei Inkubation mit α-NAC. B) Monozyten wurden 30 Minuten mit α-NAC stimuliert. Die daraus hergestellten Proteinextrakte wurden im Western Blot auf Phosphorylierung von NF-κB und p44/42 analysiert, abgeglichen wurden diese Banden mit dem „Haushalts"-Protein GAP-DH. Nach Stimulation mit α-NAC erhöhte sich die Menge an phosphoryliertem NF-κB und p44/42 bei unveränderter Menge an GAP-DH. Dies zeigt eine Aktivierung und eine inflammatorische Reaktion der Monozyten an.

κB-Phosphorylierung auch eine Phosphorylierung von STAT3 gezeigt werden. STAT3 ist als ein entscheidendes Signalmolekül in Th17-Zellen beschrieben, das essentiell für die Differenzierung und Effektorfunktion dieser Zellen ist. In PBMCs wurde durch α-NAC die Expression und Sekretion von Th1- und Th17-Zytokinen induziert, verstärkt wurde dieser Effekt durch das T-Zell-aktivierende Zytokin IL-2. Diese α-NAC-induzierten Zytokineffekte ließen sich wiederum durch eine Vorbehandlung der PBMCs mit einem spezifischen STAT3-Inhibitor hemmen.

Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung von STAT3 für die Immunantwort, welche α-NAC in vitro und ex vivo bei einer Untergruppe von Patienten mit AD induziert.

Zusammenfassend wurden die Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der „Autoallergie" bei AD mit Fokussierung auf die Immunantwort auf α-NAC fortgeführt. Es konnte bisher eine Bindung des Moleküls an Monozyten und T-Zellen nachgewiesen werden, wobei die relevanten Bindungsmoleküle noch zu identifizieren sind. Des Weiteren ließen sich Zellantworten auf α-NAC-Bindung auf der Ebene der Signaltransduktion sowie der Zytokinproduktion und -ausschüttung bei Monozyten sowie PBMCs näher beschreiben. Hinsichtlich der Präsentation von α-NAC an den T-Zellrezeptor konnten sowohl für MHC-Klasse I wie auch für Klasse II immundominante Peptide identifiziert werden. Diese bilden

auch die Grundlage für die Produktion von α-NAC-spezifischen MHC-Tetrameren, die eine tiefergehende Analyse der Autoallergen-spezifischen T-Zellen ermöglichen sollen.

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Klinische Forschergruppe 250, Teilprojekt 6: WE 1289/8-1 AOBJ: 579752; DFG, GRK 1441/1

Weitere Forschungsprojekte

Autoreaktive T-Lymphozyten bei atopischer Dermatitis

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Klinische Forschergruppe 250, Teilprojekt 6: WE 1289/8-1 AOBJ: 579752

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 bzw. 1441/3

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 bzw. 1441/3

KMU-Innovativ-6: Entwicklung des Vorproduktes eines Therapeutikums zur effizienten kutanen Infektionsabwehr und Wundheilung durch die Kombination verschiedener humaner antimikrobieller Peptide

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, Projektträger Jülich (ptj): 0315917B

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: BMWi, Projektträger Aif/ZIM Berlin: KF 2117402 FR9

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: BMWi, Projektträger Aif/ZIM Berlin: KF 2117403 FR0

Schulungsprogramm zur besseren Versorgung von Erwachsenen mit atopischer Dermatitis (Neurodermitis) - Nationale prospektive randomisierte Multizenterstudie

■ Projektleitung: Heratizadeh, Annice (Dr. med.); Werfel, Thomas (Prof. 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

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

Originalpublikationen

Abstracts

2011 wurden 5 Abstracts publiziert.

Stipendien

Stipendien, Auszeichnungen und wissenschaftliche Preise: siehe Forschungsbericht der Klinik für Dermatologie, Allergologie u. Venerologie

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Direktor: Prof. Dr. Peter Hillemanns

Tel.: 0511/532-6143 • E-Mail: hillemanns.peter@mh-hannover.de • mh-hannover/frauenklinik.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. Darüber hinaus unterstützen wir mit der Research Obstetric Biobank zahlreiche weitere Forschungsprojekte an der MHH. In der AG Perinatale Neuroepidemiologie werden wissenschaftliche Fragestellungen zum Zusammenhang zwischen immunologischen Faktoren und neurologischen Gesundheitsschäden nach Frühgeburtlichkeit verfolgt. Die Arbeitsgruppe ist federführend an dem EU-Projekt NEUROBID beteiligt. In der AG Hebammenwissenschaft werden versorgungsrelevante Fragestellungen zur Mutterpassnovellierung, zu Modellen der Hebammenbetreuung, sowie zu Interventionskaskaden während des Gebärens untersucht. Aspekte des Geburtsprozesses werden mit speziellen Verfahren längsschnittlich analysiert. Im Rahmen des Europäischen Masterstudiengangs für Hebammenwissenschaft spielen E-Learninganteile auf den Lernmanagementplattformen ILIAS und Blackboard eine große Rolle. Die AG Hebammenwissenschaft nimmt ferner an der COST Action ISO907 "Childbirth Cultures, Concerns, and Consequences: Creating a dynamic EU framework for optional maternity care (2010-2014)" teil.

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 Perinatologie" 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 derzeit 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 (Eierstockskrebs), des Endometriumkarzinoms (Krebs der Gebärmutterschleimhaut) 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, wie z.B. COGS („Collaborative Oncological Genetic Studies"), erfolgreich zusammen.

Forschungsprojekte

In vitro und in vivo Charakterisierung eines kleinzelligen Ovarialkarzinoms vom hyperkalzämischen Typ
Das kleinzellige Ovarialkarzinom im Unterschied zum Ovarialkarzinom wurde erstmalig 1979 im Atlas für Tumorpathologie als eigenständige pathologische Einheit klassifiziert [Scully 1979], wobei dann verschiedene Subtypen wie das kleinzellige Ovarialkarzinom vom hyperkalzämischen Typ (SCCOHT) unterschieden wurden. Erste Studien mit 14 SCCOHT Fällen beschrieben das Auftreten dieses seltenen, aber sehr aggressiven Tumortyps mit epithelähnlichen Zellen insbesondere bei jungen Frauen im Alter zwischen 13 und 35 Jahren [Dickersin et al., 1982]. Der Primärtumor ist zuweilen überwiegend solide, relativ weich und hellbraun-grau bis cremig-weiß gefärbt mit teilweise nekrotischen und hämorrhagischen Regionen. Für die Entstehung des SCCOHT wurde zunächst ein stammzellassoziierter Ursprung in den Keimzellen postuliert [Ulbright et al., 1987]. Auf der Basis von immunhistochemischen Färbungen und elektronenmikroskopischen Aufnahmen wurde dann vermutet, dass das SCCOHT einen epithelialen Ursprung besitzt [Young et al., 1995]. Im Gegensatz dazu zeigten andere Arbeitsgruppen mit weiteren immunhistochemischen Analysen, ultrastrukturellen Merkmalen und genetischen Untersuchungen, dass die Zellen des SCCOHT weder epithelialen noch keimzelligen Ursprungs sind [Aguirre et al., 1989; McCluggage et al., 2004]. Somit bleibt die Histogenese des SCCOHT bis dato immer noch ungeklärt.

In Ermangelung eines Zell- oder Tiermodells für das SCCOHT zur Testung potenzieller therapeutischer Ansätze beschränkt sich die Behandlung dieser aggressiven Tumorerkrankung mit sehr schlechter Prognose bislang auf eine optionale Kombination von Chemo- und Strahlentherapie. Trotzdem entwickeln 2/3 der Patientinnen mit Chemotherapie und radikaler tumorredukiver Operation sehr schnell ein Rezidiv und nur wenige Patientinnen überleben länger als zwei Jahre [Benrubi et al. 1993; Reed 1995; Harrison et al., 2006], so dass bis heute für das SCCOHT diese ungünstige Prognosestellung für betroffene junge Frauen bestehen bleibt, da kein suffizienter Therapieansatz existiert.

In der Klinik für Frauenheilkunde der MHH wurde nach der Operation eines rezidivierten SCCOHT einer 31-jährigen Patientin Tumormaterial aus Ascites durch Zentrifugation angereichert und kultiviert zur Anzüchtung von

Primärkulturen. Für die Verwendung dieses Tumormaterials liegt eine Einverständniserklärung der Patientin vor und ein Ethikvotum (#3916) der Ethikkommission der MHH. Eine spontan auswachsende Primärkultur konnte über einen längeren Zeitraum stabil expandiert werden und zeigte dabei eine heterogene Morphologie, wie sie auch für Zellen im SCCOHT beschrieben wird.

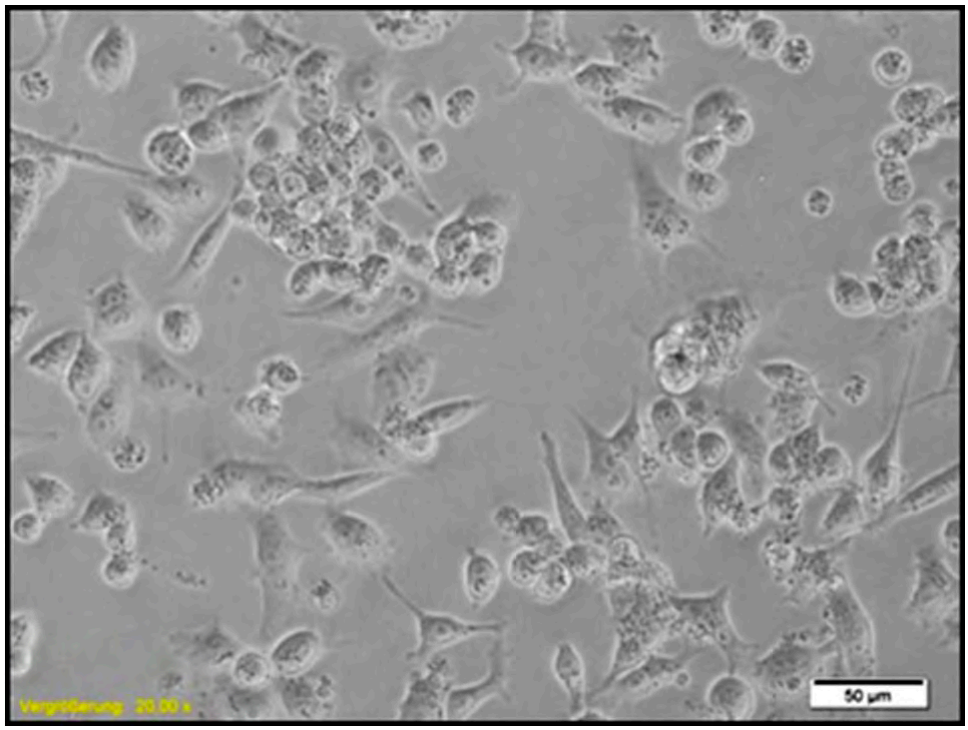


Abb. 1: Spontan proliferierende Primärkulturen aus einem SCCOHT 301 Tage nach der Explantkultur

Die Generierung von klonalen Populationen aus der morphologisch heterogenen SCCOHT Primärkultur war bislang nicht erfolgreich, da alle ca. 700 Einzelzellkulturen abstarben. Dagegen konnten morphologisch unterschiedliche Populationen durch zentrifugale Gegenstromelutriation angereichert werden, die im folgenden Arbeitsprogramm weiter untersucht werden sollen. Proliferationstests der SCCOHT Primärkultur zeigten eine durchschnittliche Populationsverdopplung innerhalb von 38,1 Stunden, wobei die Kultivierung unter hypoxischen Bedingungen (<5% O2), was eher der physiologischen Tumorzellumgebung entspricht, keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zur normoxischen Kultivierung (21% O2) der SCCOHT Primärkulturen zeigte. Im Rahmen einer Kooperation mit dem Institut für Molekularpathologie der MHH zeigten zytogenetische Untersuchungen von Metaphasechromosomen keine signifikanten Aberrationen und somit einen stabilen Karyotyp (46;XX) der SCCOHT Primärkultur. Zur Untersuchung der Tumorigenität der SCCOHT Primärkultur wurden die Zellen durch lentivirale Transduktion mit einem GFP-Vektor (zur Verfügung gestellt von Dr. Dr. A. Schambach, MHH) fluoreszenzmarkiert und anschließend in 7 weibliche NOD/scid Mäuse subkutan injiziert. Nach ca. 14 Wochen entwickelten alle 7 Mäuse deutliche subkutane, fluoreszierende Tumore, wobei in 2 Mäusen auch Lebermetastasen detektiert werden konnten durch UV-Scans der GFP-markierten Tumorzellen.

Die Maustumore wurden histopathologisch mit dem Originaltumor der Patientin verglichen durch H/E-Färbung und Antikörpermarkierungen gegen panCK (Zytokeratin) und NCAM (CD56) (neural cell adhesion molecule), wobei übereinstimmende Färbungen der Zellen in beiden Gewebe festgestellt wurden.

Im weiteren Verlauf dieses Projekts ist geplant, aus der heterogenen SCCOHT Primärkultur ggf. hochproliferative und/oder sehr tumorigene Subpopulationen anzureichern, zu charakterisieren und in vivo zu testen. Unterschiede in der Proliferationskapazität und im Proteinmuster sollen insbesondere auch im Vergleich zu den korrespondierenden Zellpopulationen aus rekultivierten NOD/scid Maustumoren überprüft werden. Diese Ergebnisse sollen tumorbiologische Vergleiche zwischen der heterogenen SCCOHT Primärkultur und Subpopulationen zulassen, was zum Aufbau eines spezifischen zellbiologischen SCCOHT Testsystems beitragen soll. Des weiteren sind damit Ansätze für ein Therapie-Testsystem geplant, wobei in den NOD/scid Maus-generierten Tumoren der SCCOHT Subpopulationen Kombinationen von Chemotherapeutika getestet werden sollen, um potenzielle Hinweise für chemotherapeutische Ansätze bei diese Krebserkrankung zu erhalten, da hierfür bislang keine suffizienten Ansätze existieren.

Zitierte Publikationen:

Scully RE. Armed Forces Institute of Pathology, 1979, pp 233-242; Dickersin, G. R., I. W. Kline, et al. (1982). Cancer 49(1): 188-97; Ulbright, T. M., L. M. Roth, et al. (1987). Hum Pathol 18(2): 175-84; Young, R. H., E. Oliva, et al. (1995). Gynecol Oncol 57(1): 7-8; Aguirre, P., A. D. Thor, et al. (1989). Am J Clin Pathol 92(2): 140-9; McCluggage, W. G., E. Oliva, et al. (2004). Int J Gynecol Pathol 23(4): 330-6; Benrubi, G. I., P. Pitel, et al. (1993). South Med J 86(2): 247-8; Reed, W. C. (1995). Gynecol Oncol 56(3): 452-5; Harrison, M.L., Hoskins, P., du Bois, A., et al. (2006). Gynecol Oncol. 100(2):233-8.

■ Projektleitung: Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Goehring, Gudrun (Prof. Dr. med.), Steinemann, Doris (Dr. rer. nat.), Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr. med.), Inst. f. Zell- und Molekularpathologie/MHH, Groos, Stephanie (Dr. med.), Inst. f. Zellbiologie/MHH, Laenger, Florian (Dr. med.), Kreipe, Hans-Heinrich (Prof. Dr. med.), Inst. f. Pathologie/MHH, Schambach, Axel (Dr. Dr.); Neumann, Thomas, Abt. Exp. Hämatologie/MHH, Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr. med.), Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.), Klinik f. Frauenheilkunde/MHH; Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft

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, Dürst, Matthias (Prof. Dr. rer. nat.), Universitätsfrauenklinik Jena, Studiengruppe Kolposkopie; Förderung: Bruno- und Helene Jöster Stiftung

Therapieinduzierte Signalwege in humanen Brusttumorzellen

■ Projektleitung: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.), Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Strahlentherapie und spezielle Onkologie/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.

Differenzierung von CD34+ hämatopoetischen Stammzellen aus Nabelschnurblut entlang dem glialen Entwicklungsweg und Evaluation des therapeutischen Potenzials im ALS-Tiermodell

■ Projektleitung: Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Petri, Susanne (Prof. Dr. med.), Klinik für Neurologie/MHH; Förderung: DGM

Untersuchungen zum Migrations- und Invasionsverhalten normaler und tumorigener humaner Brustepithelzellen

■ Projektleitung: Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Ungefroren, Hendrik (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik f. Innere Medizin, UKSH, Campus Lübeck; Förderung: Nds. Krebsgesellschaft, DFG

Kultivierung, und Charakterisierung des therapeutischen Potenzials von mesenchymalen Stammzellen

■ Projektleitung: Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. nat.), Abt. Immunologie/MHH, Kasper, Cornelia (PD Dr. rer. nat.), Inst. f. Technische Chemie/LUH; Förderung: Nds. Krebsgesellschaft, DFG, Rebirth

Die Rolle von Adenosin bei der Regulation der plazentaren Entwicklung sowie plazentarer Funktionen

■ Projektleitung: von Versen-Höynck, Frauke (PD Dr. med., M.Sc.); Kooperationspartner: Prof. Roberts, Powers, University of Pittsburgh, Magee-Womens Research-Institute; Förderung: DFG

Die Bedeutung von Adenosin bei der Regulation der Trophoblastenmigration und -invasion

■ Projektleitung: von Versen-Höynck, Frauke (PD Dr. med., M.Sc.); Kooperationspartner: Prof. Roberts, Powers, University of Pittsburgh, Magee-Womens Research-Institute; Förderung: EU Marie Curie

Untersuchungen zum Einfluss von Vitamin D auf Eigenschaften von endothelialen Vorläuferzellen

■ Projektleitung: von Versen-Höynck, Frauke (PD Dr. med., M.Sc.), Grundmann, Magdalena (Dr. med.); Kooperationspartner: Prof. Hubel, University of Pittsburgh, Magee-Womens Research-Institute; Förderung: Gesellschaft der Freunde der MHH

Untersuchungen zum Einfluss von Vitamin D auf Eigenschaften von reifen Endothelzellen

■ Projektleitung: von Versen-Höynck, Frauke (PD Dr. med., M.Sc.), Grundmann, Magdalena (Dr. med.); Kooperationspartner: Prof. Hubel, University of Pittsburgh, Magee-Womens Research-Institute; Förderung: Gesellschaft der Freunde der MHH

Neuroscience on Barriers in Development (NEUROBID)

■ Projektleitung: Dammann, O., Bueter, W., Brinkhaus, M.W., Stangel, M., Moharregh-Khiabani, D., Skripuletz T.; Kooperationspartner: 10 europäische universitäre und industrielle Partner, 1 australischer Partner; Förderung: European Commission

Dobutamine for NEOnatal CIRCulatory failure defined by novel biomarkers (NEO-CIRC)

■ Projektleitung: Rabe, Heike (BRIGHTON AND SUSSEX UNIVERSITY HOSPITALS NHS TRUST); Kooperationspartner: 16 europäische universitäre und industrielle Partner und 2 nicht-europäische universitäre Partner; MHH: Dammann, O., Bueter, W., Brinkhaus,M.J., Biertz, F., Koch, A.; Förderung: European Commission

Neuregulin als Neuroprotektans bei Frühgeborenen

■ Projektleitung: Dammann, O., Dammann, C., Bueter, W., Hoffmann, I.; Kooperationspartner: Stangel, M., Dörk-Bousset, T.

Planung, Durchführung und wissenschaftliche Evaluation einer Aufklärungskampagne zum Shaken Baby Syndrome

■ Projektleitung: Bartels, D.B., Brinkhaus, M.J., Debertin, A., Dammann, C.E., Wilke, N.; Kooperationspartner: U. Walter, S. Kramer; Förderung: Sponsoren aus Stiftungen und Industrie

Molekulare Faktoren in der Verursachung von Erkrankungen bei Neugeborenen (ELGAN-Studie)

■ Projektleitung: Leviton, A. (Boston), Dammann, O.; Förderung: National Institute for Neurological Disorders and Stroke

Originalpublikationen

Amankwah EK, Wang Q, Schildkraut JM, Tsai YY, Ramus SJ, Fridley BL, Beesley J, Johnatty SE, Webb PM, Chenevix-Trench G, Australian Ovarian Cancer Study Group, Dale LC, Lambrechts D, Amant F, Despierre E, Vergote I, Gayther SA, Gentry-Maharaj A, Menon U, Chang-Claude J, Wang-Gohrke S, Anton-Culver H, Ziogas A, Dork T, Durst M, Antonenkova N, Bogdanova N, Brown R, Flanagan JM, Kaye SB, Paul J, Butzow R, Nevanlinna H, Campbell I, Eccles DM, Karlan BY, Gross J, Walsh C, Pharoah PD, Song H, Kruger Kjaer S, Hogdall E, Hogdall C, Lundvall L, Nedergaard L, Kiemeney LA, Massuger LF, van Altena AM, Vermeulen SH, Le ND, Brooks-Wilson A, Cook LS, Phelan CM, Cunningham JM, Vachon CM, Vierkant RA, Iversen ES, Berchuck A, Goode EL, Sellers TA, Kelemen LE. Polymorphisms in stromal genes and susceptibility to serous epithelial ovarian cancer: a report from the ovarian cancer association consortium. PLoS One; 2011;6(5):e19642

Beesley J, Pickett HA, Johnatty SE, Dunning AM, Chen X, Li J, Michailidou K, Lu Y, Rider DN, Palmieri RT, Stutz MD, Lambrechts D, Despierre E, Lambrechts S, Vergote I, Chang-Claude J, Nickels S, Vrieling A, Flesch-Janys D, Wang-Gohrke S, Eilber U, Bogdanova N, Antonenkova N, Runnebaum IB, Dork T, Goodman MT, Lurie G, Wilkens LR, Matsuno RK, Kiemeney LA, Aben KK, Marees T, Massuger LF, Fridley BL, Vierkant RA, Bandera EV, Olson SH, Orlow I, Rodriguez-Rodriguez L, Cook LS, Le ND, Brooks-Wilson A, Kelemen LE, Campbell I, Gayther SA, Ramus SJ, Gentry-Maharaj A, Menon U, Ahmed S, Baynes C, Pharoah PD, Investigators K, Australian Ovarian Cancer Study Group, ABCTB Investigators, Muir K, Lophatananon A, Chaiwerawattana A, Wiangnon S, Macgregor S, Easton DF, Reddel RR, Goode EL, Chenevix-Trench G, on behalf of the Ovarian Cancer Association Consortium. Functional Polymorphisms in the TERT Promoter Are Associated with Risk of Serous Epithelial Ovarian and Breast Cancers. PLoS One; 2011;6(9):e24987

Broeks A, Schmidt MK, Sherman ME, Couch FJ, Hopper JL, Dite GS, Apicella C, Smith LD, Hammet F, Southey MC, Van 't Veer LJ, de Groot R, Smit VT, Fasching PA, Beckmann MW, Jud S, Ekici AB, Hartmann A, Hein A, Schulz-Wendtland R, Burwinkel B, Marme F, Schneeweiss A, Sinn HP, Sohn C, Tchatchou S, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Flyger H, Orsted DD, Kaur-Knudsen D, Milne RL, Perez JI, Zamora P, Rodriguez PM, Benitez J, Brauch H, Justenhoven C, Ko YD, Hamann U, Fischer HP, Bruning T, Pesch B, Chang-Claude J, Wang-Gohrke S, Bremer M, Karstens JH, Hillemanns P, Dork T, Nevanlinna HA, Heikkinen T, Heikkila P, Blomqvist C, Aittomaki K, Aaltonen K, Lindblom A, Margolin S, Mannerma A, Kosma VM, Kauppinen JM, Kataja V, Auvinen P, Eskelinen M, Soini Y, Chenevix-Trench G, Spurdle AB, Beesley J, Chen X, Holland H, Lambrechts D, Claes B, Vandorpe T, Neven P, Wildiers H, Flesch-Janys D, Hein R, Loning T, Kosel M, Fredericksen ZS, Wang X, Giles GG, Baglietto L, Severi G, McLean C, Haiman CA, Henderson BE, Le Marchand L, Kolonel LN, Alnaes GG, Kristensen V, Borresen-Dale AL, Hunter DJ, Hankinson SE, Andrulis IL, Mulligan AM, O'Malley FP, Devilee P, Huijts P, Tollenaar RA, van Asperen CJ, Seynaeve C, Chanock SJ, Lissowska J, Brinton L, Peplonska B, Figueroa J, Yang XR, Hooning MJ, Hollestelle A, Oldenburg RA, Jager A, Kriege M, Ozturk B, van Leenders GJ, Hall P, Czene K, Humphreys K, Liu J, Cox A, Connley D, Cramp HE, Cross SS, Balasubramanian SP, Reed MW, Dunning AM, Easton DF, Humphreys MK, Caldas C, Lubinski J, Jakubowska A, Huzarski T, Byrski T, Cybulski C, Gorski B, Gronwald J, Brennan P, Sangrajrang S, Gaborieau V, Shen CY, Hsiung CN, Yu JC, Chen ST, Hsu GC, Hou MF, Huang CS, Anton-Culver H, Ziogas A, Pharoah PD, Garcia-Closas M. Low penetrance breast cancer susceptibility loci are associated with specific breast tumor subtypes: Findings from the Breast Cancer Association Consortium. Hum Mol Genet; 2011;20(16):3289-3303

Chen ML, Allred EN, Hecht JL, Onderdonk A, Vanderveen D, Wallace DK, Leviton A, Dammann O, for the ELGAN Study. Placenta Microbiology and Histology, And The Risk for Severe Retinopathy of Prematurity. Invest Ophthalmol Vis Sci; 2011;52(10):7052-7058

Cordes AL, Jahn K, Hass R, Schwabe K, Weissinger EM, Ganser A, Götz F, Dengler R, Krauss JK, Petri S. Intramedullary spinal cord implantation of human CD34(+) umbilical cord-derived cells in ALS. Amyotroph Lateral Scler; 2011;12(5):325-330

Demuth I, Dutrannoy V, Marques W Jr, Neitzel H, Schindler D, Dimova PS, Chrzanowska KH, Bojinova V, Gregorek H, Graul-Neumann LM, von Moers A, Schulze I, Nicke M, Bora E, Cankaya T, Olah E, Kiss C, Bessenyei B, Szakszon K, Gruber-Sedlmayr U, Kroisel PM, Sodia S, Goecke TO, Dörk T, Digweed M, Sperling K, de Sa J, Lourenco CM, Varon R. New mutations in the ATM gene and clinical data of 25 AT patients. Neurogenetics; 2011;12(4):273-282

Eckmann-Scholz C, Mallek J, von Kaisenberg CS, Arnold NK, Jonat W, Reiner S, Caliebe A, Heidemann S. Chromosomal mosaicisms in prenatal diagnosis: correlation with first trimester screening and clinical outcome. J Perinat Med; 2011;DOI: 10.1515/jpm.2011.130

Faupel-Badger JM, Fichorova RN, Allred EN, Hecht JL, Dammann O, Leviton A, McElrath TF. Cluster Analysis of Placental Inflammatory Proteins can Distinguish Preeclampsia from Preterm Labor and Premature Membrane Rupture in Singleton Deliveries Less Than 28 Weeks of Gestation. Am J Reprod Immunol; 2011;66(6):488-494

Favrais G, van de Looij Y, Fleiss B, Ramanantsoa N, Bonnin P, Stoltenburg-Didinger G, Lacaud A, Saliba E, Dammann O, Gallego J, Sizonenko S, Hagberg H, Lelievre V, Gressens P. Systemic inflammation disrupts the developmental program of white matter. Ann Neurol; 2011;70(4):550-565

Fedrowitz M, Hass R, Bertram C, Loscher W. Salivary alpha-amylase exhibits antiproliferative effects in primary cell cultures of rat mammary epithelial cells and human breast cancer cells. J Exp Clin Cancer Res; 2011;30(1):102

Figueroa JD, Garcia-Closas M, Humphreys M, Platte R, Hopper JL, Southey MC, Apicella C, Hammet F, Schmidt MK, Broeks A, Tollenaar RA, Van 't Veer LJ, Fasching PA, Beckmann MW, Ekici AB, Strick R, Peto J, Dos Santos Silva I, Fletcher O, Johnson N, Sawyer E, Tomlinson I, Kerin M, Burwinkel B, Marme F, Schneeweiss A, Sohn C, Bojesen S, Flyger H, Nordestgaard BG, Benitez J, Milne R, Arias JI, Zamora MP, Brenner H, Muller H, Arndt V, Rahman N, Turnbull C, Seal S, Renwick A, Brauch H, Justenhoven C, Bruningv T, The GENICA network, Chang-Claude J, Hein R, Wang-Gohrke S, Dork T, Schurmann P, Bremer M, Hillemanns P, Nevanlinna H, Heikkinen T, Aittomaki K, Blomqvist C, Bogdanova N, Antonenkovav N, Rogov Y, Karstens JH, Bermisheva M, Prokofyeva D, Gancev SH, Khusnutdinova E, Lindblom A, Margolin S, Chenevix-Trench G, Beesley J, Chen X, kConFab AOCS Management Group, Mannermaa A, Kosma VM, Soini Y, Kataja V, Lambrechts D, Yesilyurt BT, Chrisiaens MR, Peeters S, Radice P, Peterlongo P, Manoukian S, Barile M, Couch F, Lee AM, Diasio R, Wang X, Giles GG, Severi G, Baglietto L, Maclean C, Offit K, Robson M, Joseph V, Gaudet M, John EM, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Andrulis I, Knight JA, Mulligan AM, O'Malley FP, Brinton L, Sherman M, Lissowska J, Chanock S, Hooning M, Martens JW, van den Ouweland AM, Collee JM, Hall P, Czene K, Cox A, Brock IW, Reed MW, Cross SS, Pharoah P, Dunning AM, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Ahn SH, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska K, Durda K, Sangrajrang S, Gaborieau V, Brennan P, McKay J, Shen CY, Ding SL, Hsu HM, Yu JC, Anton-Culver H, Ziogas A, Ashworth A, Swerdlow A, Jones M, Orr N, Trentham-Dietz A, Egan K, Newcomb P, Titus-Ernstoff L, Easton D, Spurdle AB. Associations of common variants at 1p11.2 and 14q24.1 (RAD51L1) with breast cancer risk and heterogeneity by tumor subtype: Findings from the Breast Cancer Association Consortium. Hum Mol Genet; 2011;20(13):4693-4706

Gatei M, Jakob B, Chen P, Kijas AW, Becherel OJ, Gueven N, Birrell G, Lee JH, Paull TT, Lerenthal Y, Fazry S, Taucher-Scholz G, Kalb R, Schindler D, Waltes R, Doerk T, Lavin MF. ATM-dependent phosphorylation of RAD50 regulates DNA repair and cell cycle control. J Biol Chem; 2011;286(36):31542-31556

Hatlapatka T, Moretti P, Lavrentieva A, Hass R, Marquardt N, Jacobs R, Kasper C. Optimization of culture conditions for the expansion of umbilical cord-derived mesenchymal stem or stromal cell-like cells using xeno-free culture conditions. Tissue Eng Part C Methods; 2011;17(4):485-493

Hille U, Soergel P, Länger F, Schippert C, Makowski L, Hillemanns P. Aromatase Inhibitors as Solely Treatment in Postmenopausal Breast Cancer Patients. Breast J; 2012;81(2):145-150

Hörmansdörfer C, Soergel P, Hillemanns P, Schmidt P. Comparison of measured concentration values of biochemical serum markers with two immunoassay systems in first trimester screening for fetal aneuploidy. Arch Gynecol Obstet; 2012;285(2):553-555

Keimling M, Volcic M, Csernok A, Wieland B, Dörk T, Wiesmüller L. Functional characterization connects individual patient mutations in ataxia telangiectasia mutated (ATM) with dysfunction of specific DNA double-strand break-repair signaling pathways. FASEB J; 2011;25(11):3849-3860

Knippenberg S, Thau N, Schwabe K, Dengler R, Schambach A, Hass R, Petri S. Intraspinal Injection of Human Umbilical Cord Blood-Derived Cells Is Neuroprotective in a Transgenic Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Neurodegener Dis; 2011;DOI: 10.1159/000331327

Kocylowski R, Dubiel M, Gudmundsson S, Fritzer E, Kiserud T, von Kaisenberg C. Hepatic aminotransferases of normal and IUGR fetuses in cord blood at birth. Early Hum Dev; 2011;DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2011.11.001

Kote-Jarai Z, Olama AA, Giles GG, Severi G, Schleutker J, Weischer M, Campa D, Riboli E, Key T, Gronberg H, Hunter DJ, Kraft P, Thun MJ, Ingles S, Chanock S, Albanes D, Hayes RB, Neal DE, Hamdy FC, Donovan JL, Pharoah P, Schumacher F, Henderson BE, Stanford JL, Ostrander EA, Sorensen KD, Dörk T, Andriole G, Dickinson JL, Cybulski C, Lubinski J, Spurdle A, Clements JA, Chambers S, Aitken J, Gardiner RA, Thibodeau SN, Schaid D, John EM, Maier C, Vogel W, Cooney KA, Park JY, Cannon-Albright L, Brenner H, Habuchi T, Zhang HW, Lu YJ, Kaneva R, Muir K, Benlloch S, Leongamornlert DA, Saunders EJ, Tymrakiewicz M, Mahmud N, Guy M, O'Brien LT, Wilkinson RA, Hall AL, Sawyer EJ, Dadaev T, Morrison J, Dearnaley DP, Horwich A, Huddart RA, Khoo VS, Parker CC, Van As N, Woodhouse CJ, Thompson A, Christmas T, Ogden C, Cooper CS, Lophatonanon A, Southey MC, Hopper JL, English DR, Wahlfors T, Tammela TL, Klarskov P, Nordestgaard BG, Roder MA, Tybjaerg-Hansen A, Bojesen SE, Travis R, Canzian F, Kaaks R, Wiklund F, Aly M, Lindstrom S, Diver WR, Gapstur S, Stern MC, Corral R, Virtamo J, Cox A, Haiman CA, Le Marchand L, Fitzgerald L, Kolb S, Kwon EM, Karyadi DM, Orntoft TF, Borre M, Meyer A, Serth J, Yeager M, Berndt SI, Marthick JR, Patterson B, Wokolorczyk D, Batra J, Lose F, McDonnell SK, Joshi AD, Shahabi A, Rinckleb AE, Ray A, Sellers TA, Lin HY, Stephenson RA, Farnham J, Muller H, Rothenbacher D, Tsuchiya N, Narita S, Cao GW, Slavov C, Mitev V, The UK Genetic Prostate Cancer Study Collaborators/British Association of Urological Surgeons' Section of Oncology, The UK ProtecT Study Collaborators The Australian Prostate Cancer BioResource, The PRACTICAL Consortium, Easton DF, Eeles RA. Seven prostate cancer susceptibility loci identified by a multi-stage genome-wide association study. Nat Genet; 2011;43(8):785-791

Kramer F, Schippert C, Rinnau F, Hillemanns P, Park-Simon TW. The First Description of Docetaxel-Induced Recall Inflammatory Skin Reaction After Previous Drug Extravasation (February). Ann Pharmacother; 2011;DOI: 10.1345/aph.1P440

Kuether G, Dietrich B, Smith T, Peter C, Gruessner S. Atraumatic osteonecrosis of the humeral head after influenza A-(H1N1) v-2009

vaccination. Vaccine; 2011;29(40):6830-6833

Landwehr R, Bogdanova NV, Antonenkova N, Meyer A, Bremer M, Park-Simon TW, Hillemanns P, Karstens JH, Schindler D, Dork T. Mutation analysis of the SLX4/FANCP gene in hereditary breast cancer. Breast Cancer Res Treat; 2011;130(3):1021-1028

Lanowska M, Mangler M, Spek A, Grittner U, Hasenbein K, Chiantera V, Hertel H, Schneider A, Köhler C, Speiser D. Radical Vaginal Trachelectomy (RVT) Combined With Laparoscopic Lymphadenectomy: Prospective Study of 225 Patients With Early-Stage Cervical Cancer. Int J Gynecol Cancer; 2011;21(8):1458-1464

Laughon M, Bose C, Allred EN, O'shea TM, Ehrenkranz RA, VAN Marter LJ, Leviton A, ELGAN STUDY INVESTIGATORS. Patterns of blood protein concentrations of ELGANs classified by three patterns of respiratory disease in the first 2 postnatal weeks. Pediatr Res; 2011;70(3):292-296

Leviton A, Allred EN, Kuban KC, Dammann O, Fichorova RN, Michael O'Shea T, Paneth N, for the ELGAN Study Co-Investigators. Blood protein concentrations in the first two postnatal weeks associated with early postnatal blood gas derangements among infants born before the 28th week of gestation. The ELGAN Study. Cytokine; 2011;56(2):392-398

Leviton A, Hecht JL, Allred EN, Yamamoto H, Fichorova RN, Dammann O, for the ELGAN Study Investigators. Persistence after birth of systemic inflammation associated with umbilical cord inflammation. J Reprod Immunol; 2011;90(2):235-243

Leviton A, Kuban K, O'Shea TM, Paneth N, Fichorova R, Allred EN, Dammann O. The Relationship between Early Concentrations of 25 Blood Proteins and Cerebral White Matter Injury in Preterm Newborns: The ELGAN Study. J Pediatr; 2011;158(6):897-903.e5.

Leviton A, Michael O'Shea T, Bednarek FJ, Allred EN, Fichorova RN, Dammann O, for the ELGAN Study Investigators. Systemic responses of preterm newborns with presumed or documented bacteremia. Acta Paediatr; 2012;101(4):355-359

Lin WY, Camp NJ, Cannon-Albright LA, Allen-Brady K, Balasubramanian S, Reed MW, Hopper JL, Apicella C, Giles GG, Southey MC, Milne RL, Arias-Perez JI, Menendez-Rodriguez P, Benitez J, Grundmann M, Dubrowinskaja N, Park-Simon TW, Dork T, Garcia-Closas M, Figueroa J, Sherman M, Lissowska J, Easton DF, Dunning AM, Rajaraman P, Sigurdson AJ, Doody MM, Linet MS, Pharoah PD, Schmidt MK, Cox A. A role for XRCC2 gene polymorphisms in breast cancer risk and survival. J Med Genet; 2011;48(7):477-484

Logan JW, O'Shea TM, Allred EN, Laughon MM, Bose CL, Dammann O, Batton DG, Kuban KC, Paneth N, Leviton A. Early postnatal hypotension is not associated with indicators of white matter damage or cerebral palsy in extremely low gestational age newborns. J Perinatol; 2011;31(8):524-534

Meyer A, Coinac I, Bogdanova N, Dubrowinskaja N, Turmanov N, Haubold S, Schurmann P, Imkamp F, von Klot C, Merseburger AS, Machtens S, Bremer M, Hillemanns P, Kuczyk MA, Karstens JH, Serth J, Dörk T. Apoptosis gene polymorphisms and risk of prostate cancer: A hospital-based study of German patients treated with brachytherapy. Urol Oncol; 2011;DOI: 10.1016/j.urolonc.2010.09.011

Milne RL, Goode EL, Garcia-Closas M, Couch FJ, Severi G, Hein R, Fredericksen Z, Malats N, Zamora MP, Ignacio Arias Perez J, Benitez J, Dörk T, Schurmann P, Karstens JH, Hillemanns P, Cox A, Brock IW, Elliott G, Cross SS, Seal S, Turnbull C, Renwick A, Rahman N, Shen CY, Yu JC, Huang CS, Hou MF, Nordestgaard BG, Bojesen SE, Lanng C, Grenaker Alnaes G, Kristensen V, Borresen-Dale AL, Hopper JL, Dite GS, Apicella C, Southey MC, Lambrechts D, Yesilyurt BT, Floris G, Leunen K, Sangrajrang S, Gaborieau V, Brennan P, McKay J, Chang-Claude J, Wang-Gohrke S, Radice P, Peterlongo P, Manoukian S, Barile M, Giles GG, Baglietto L, John EM, Miron A, Chanock SJ, Lissowska J, Sherman ME, Figueroa JD, Bogdanova NV, Antonenkova NN, Zalutsky IV, Rogov YI, Fasching PA, Bayer CM, Ekici AB, Beckmann MW, Brenner H, Muller H, Arndt V, Stegmaier C, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Mulligan AM, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Meindl A, Heil J, Bartram CR, Schmutzler RK, Thomas GD, Hoover RN, Fletcher O, Gibson LJ, Dos Santos Silva I, Peto J, Nickels S, Flesch-Janys D, Anton-Culver H, Ziogas A, Sawyer E, Tomlinson I, Kerin M, Miller N, Schmidt MK, Broeks A, Vant Veer LJ, Tollenaar RA, Pharoah PD, Dunning AM, Pooley KA, Marmee F, Schneeweiss A, Sohn C, Burwinkel B, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska K, Durda K, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Ahn SH, Hunter DJ, Hankinson SE, Kraft P, Lindstrom S, Chen X, Beesley J, Hamann U, Harth V, Justenhoven C, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Hooning M, Hollestelle A, Oldenburg RA, Tilanus-Linthorst M, Khusnutdinova E, Bermisheva M, Prokofieva D, Farahtdinova A, Olson JE, Wang X, Humphreys MK, Wang Q, Chenevix-Trench G, Easton DF. Confirmation of 5p12 as a susceptibility locus for progesterone-receptor-positive, lower grade breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev; 2011;20(10):2222-2231

O'Shea TM, Allred EN, Kuban KC, Dammann O, Paneth N, Fichorova R, Hirtz D, Leviton A, Extremely Low Gestational Age Newborn (ELGAN) Study Investigators. Elevated Concentrations of Inflammation-Related Proteins in Postnatal Blood Predict Severe Developmental Delay at 2 Years of Age in Extremely Preterm Infants. J Pediatr; 2012;160(3):395-401

Otte A, Mandel K, Reinstrom G, Hass R. Abolished adherence alters signaling pathways in phorbol ester-induced human U937 cells. Cell Commun Signal; 2011;9(1):20

Paulsen K, Tauber S, Timm J, Goelz N, Dumrese C, Stolzing A, Hass R, Ullrich O. The cannabinoid receptors agonist WIN55212-2 inhibits macrophageal differentiation and alters expression and phosphorylation of cell cycle control proteins. Cell Commun Signal; 2011;9(1):33

Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Kurzeder C, du Bois A, Sehouli J, Kimmig R, Stahle A, Collinson F, Essapen S, Gourley C, Lortholary A, Selle F, Mirza MR, Leminen A, Plante M, Stark D, Qian W, Parmar MK, Oza AM, ICON7 Investigators. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med; 2011;365(26):2484-2496

Pharoah PD, Palmieri RT, Ramus SJ, Gayther SA, Andrulis IL, Anton-Culver HA, Antonenkova N, Antoniou AC, Bcfr Investigators SG, Beattie MS, Beckmann M, Birrer MJ, Bogdanova N, Bolton KL, Brewster W, Brooks-Wilson A, Brown R, Butzow R, Caldes T, Caligo MA, Campbell IG, Chang-Claude J, Chen A, Chenevix-Trench G, Cook LS, Couch FJ, Cramer DW, Cunningham JM, Despierre E, Doherty JA, Dork T, Durst M, Eccles D, Ekici AB, Embrace Investigators SG, Fasching PA, de Fazio A, Fenstermacher DA, Flanagan JM, Fridley BL, Friedman E, Gao B, Gemo Study Collaborators SG, Gentry-Maharaj A, Godwin AK, Goode E, Goodman MT, Gross J, Hansen TV, Harnett PR, Hebon Investigators SG, Heikkinen T, Hein R, Hogdall CK, Hogdall EV, Iversen E, Jakubowska A, Johnatty SE, Karlan BY, Kauff ND, Kaye SB, Kconfab Investigators SG, Kelemen LE, Kiemeney LA, Kjaer SK, Lambrechts D, Lapolla JP, Lazaro C, Le ND, Leminen A, Leunen K, Levine DA, Lu Y, Lundvall L, Macgregor S, Marees T, Massuger L, McLaughlin JR, Menon U, Montagna M, Moysich KB, Narod S, Nathanson KL, Nedergaard L, Ness RB, Nevanlinna HA, Nickels S, Osorio A, Paul J, Pearce CL, Phelan CM, Pike MC, Radice P, Rossing MA, Schildkraut J, Sellers TA, Singer CF, Song H, Stram DO, Sutphen R, Swe-Brca Investigators SG, Terry KL, Tsai YY, van Altena AM, Vergote I, Vierkant RA, Vitonis AF, Walsh C, Wang-Gohrke S, Wappenschmidt B, Wu AH, Ziogas A, Berchuck A, Risch HA. The role of KRAS rs61764370 in invasive epithelial ovarian cancer: implications for clinical testing. Clin Cancer Res; 2011;17(11):3742-3750

Poljak M, Ostrbenk A, Seme K, Ucakar V, Hillemanns P, Vrtacnik Bokal E, Jancar N, Klavs I. Comparison of clinical and analytical performance of the Abbott RealTime High Risk HPV test and Hybrid Capture 2 in population-based cervical cancer screening. J Clin Microbiol; 2011;48(5):1721-1729

Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, Peters K, Dionne M, Schulze K, Ramjattan B, Hillemanns P, Catteau G, Dobbelaere K, Schuind A, Descamps D. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared to the licensed 3-dose schedule: Results from a randomized study. Hum Vaccin; 2011;7(12):1374-1386

Schippert Cordula, Soergel Philipp, Staboulidou Ismini, Bassler Christina, Gagalick Susanne, Hillemanns Peter, Buehler Klaus, Garcia-Rocha Guillermo-JosÃ©. The risk of ectopic pregnancy following tubal reconstructive microsurgery and assisted reproductive technology procedures. Arch Gynecol Obstet; 2012;285(3):863-871

Schmidt P, Hörmansdörfer C, Elsässer M, Scharf A, Hillemanns P, V Kaisenberg C. Pitfalls of Ultrasonographic Yolk Sac Measurement. Ultraschall Med; 2011;32:E147-E150

Schmidt P, Hörmansdörfer C, Elsässer M, Scharf A, Hillemanns P, von Kaisenberg CS. Fallstricke in der Ultraschalluntersuchung des Dottersacks. Ultraschall Med; 2011;DOI: 10.1055/s-0031-1282063

Soergel P, Makowski E, Makowski L, Schippert C, Hillemanns P. Wie hoch sind die Kosten der Konisation unter Berücksichtigung schwangerschaftsassoziierter Komplikationen? Geburtsh Frauenheilk; 2011;71(03):199-204

Soergel P, Makowski L, Makowski E, Schippert C, Hertel H, Hillemanns P. Treatment of high grade cervical intraepithelial neoplasia by photodynamic therapy using hexylaminolevulinate may be costeffective compared to conisation procedures due to decreased pregnancy-related morbidity. Lasers Surg Med; 2011;43(7):713-720

Speiser D, Mangler M, Kohler C, Hasenbein K, Hertel H, Chiantera V, Gottschalk E, Lanowska M. Fertility Outcome After Radical Vaginal Trachelectomy: A Prospective Study of 212 Patients. Int J Gynecol Cancer; 2011;21(9):1635-1639

Sroczynski G, Schnell-Inderst P, Muhlberger N, Lang K, Aidelsburger P, Wasem J, Mittendorf T, Engel J, Hillemanns P, Petry KU, Kramer A, Siebert U. Cost-effectiveness of primary HPV screening for cervical cancer in Germany - a decision analysis. Eur J Cancer; 2011;47(11):1633-1646

Staboulidou I, Pereira S, de Jesus Cruz J, Syngelaki A, Nicolaides KH. Prevalence and Outcome of Absence of Ductus Venosus at 11 to 13(+6) Weeks. Fetal Diagn Ther; 2011;30(1):35-40

Stevens KN, Garcia-Closas M, Fredericksen Z, Kosel M, Pankratz VS, Hopper JL, Dite GS, Apicella C, Southey MC, Schmidt MK, Broeks A, Van 't Veer LJ, Tollenaar RA, Fasching PA, Beckmann MW, Hein A, Ekici AB, Johnson N, Peto J, Dos Santos Silva I, Gibson L, Sawyer E, Tomlinson I, Kerin MJ, Chanock S, Lissowska J, Hunter DJ, Hoover RN, Thomas GD, Milne RL, Perez JA, Gonzalez-Neira A, Benitez J, Burwinkel B, Meindl A, Schmutzler RK, Bartrar CR, Hamann U, Ko YD, Bruning T, Chang-Claude J, Hein R, Wang-Gohrke S, Dörk T, Schürmann P, Bremer M, Hillemanns P, Bogdanova N, Zalutsky JV, Rogov YI, Antonenkova N, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen J, Chenevix-Trench G, Chen X, Peterlongo P, Bonanni B, Bernard L, Manoukian S, Wang X, Cerhan J, Vachon CM, Olson J, Giles GG, Baglietto L, McLean CA, Severi G, John EM, Miron A, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Andrulis I, Knight JA, Glendon G, Mulligan AM, Cox A, Brock IW, Elliott G, Cross SS, Pharoah PP, Dunning AM, Pooley KA, Humphreys MK, Wang J, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Sangrajrang S, Gabrieau V, Brennan P, McKay J, Anton-Culver H, Ziogas A, Couch FJ, Easton DF. Evaluation of variation in the phosphoinositide-3-kinase catalytic subunit alpha oncogene and breast cancer risk. Br J Cancer; 2011;105(12):1934-1939

Tolsma KW, Allred EN, Chen ML, Duker J, Leviton A, Dammann O. Neonatal Bacteremia and Retinopathy of Prematurity: The ELGAN Study. Arch Ophthalmol; 2011;129(12):1555-1563

Weimer J, Heidemann S, von Kaisenberg CS, Grote W, Arnold N, Bens S, Caliebe A. Isolated trisomy 7q21.2-31.31 resulting from a complex familial rearrangement involving chromosomes 7, 9 and 10. Mol Cytogenet; 2011;4(1):28

Willenbrock S, Knippenberg S, Meier M, Hass R, Wefstaedt P, Nolte I, Murua Escobar H, Petri S. In Vivo MRI of Intraspinally Injected SPIO-labelled Human CD34+ Cells in a Transgenic Mouse Model of ALS. In Vivo; 2012;26(1):31-38

Wojcinski S, Cassel M, Farrokh A, Soliman AA, Hille U, Schmidt W, Degenhardt F, Hillemanns P. Variations in the Elasticity of Breast Tissue During the Menstrual Cycle Determined by Real-time Sonoelastography. J Ultrasound Med; 2012;31(1):63-72

Wojcinski S, Farrokh A, Hille U, Hirschauer E, Schmidt W, Hillemanns P, Degenhardt F. Optimizing Breast Cancer Follow-up: Diagnostic Value and Costs of Additional Routine Breast Ultrasound. Ultrasound Med Biol; 2011;37(2):198-206

Wojcinski S, Farrokh A, Hille U, Wiskirchen J, Gyapong S, Soliman AA, Degenhardt F, Hillemanns P. The Automated Breast Volume Scanner (ABVS): initial experiences in lesion detection compared with conventional handheld B-mode ultrasound: a pilot study of 50 cases. Int J Womens Health; 2011;3:337-346

Wright D, Syngelaki A, Staboulidou I, Cruz Jde 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

Zscheppang K, Dörk T, Schmiedl A, Jones FE, Dammann CE. Neuregulin Receptor ErbB4 Functions as a Transcriptional Cofactor for Sftpb Expression the Fetal Lung. Am J Respir Cell Mol Biol; 2011;45(4):761-767

Übersichtsarbeiten

Chaturvedi S, Hass R. Extracellular signals in young and aging breast epithelial cells and possible connections to age-associated breast cancer development. Mech Ageing Dev; 2011;132(5):213-219

Dammann O, Follett P. Toward multi-scale computational modeling in developmental disability research. Neuropediatrics; 2011;42(3):90-96

Grundmann M, von Versen-Hoeynck F. Vitamin D - roles in women's reproductive health? Reprod Biol Endocrinol; 2011;9(1):146

Hass R, Kasper C, Bohm S, Jacobs R. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): A comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC. Cell Commun Signal; 2011;9(1):12

Hilfiker A, Kasper C, Hass R, Haverich A. Mesenchymal stem cells and progenitor cells in connective tissue engineering and regenerative medicine: is there a future for transplantation? Langenbecks Arch Surg; 2011;396(4):489-497

Lee J, Dammann O. Perinatal infection, inflammation, and retinopathy of prematurity. Semin Fetal Neonatal Med; 2012;17(1):26-29

Meyer U, Feldon J, Dammann O. Schizophrenia and autism: both shared and disorder-specific pathogenesis via perinatal inflammation? Pediatr Res; 2011;96(5 Pt 2):26R-33R

Schippert C, Garcia-Rocha GJ. Is there still a role for reconstructive microsurgery in tubal infertility? Curr Opin Obstet Gynecol; 2011;23(3):200-205

Ungefroren H, Sebens S, Seidl D, Lehnert H, Hass R. Interaction of tumor cells with the microenvironment. Cell Commun Signal; 2011;9(1):18

Buchbeiträge, Monografien

Schippert C, Soergel P, Garcia-Rocha GJ. Ectopic Pregnancy Following Reconstructive, Organ-Preserving Microsurgery in Tubal Infertility. In: Kamrava M[Hrsg.]: Ectopic Pregnancy - Modern Diagnosis and Management. Rijeka: InTech, 2011. S. 87-96

Abstracts

2011 wurden 11 Abstracts publiziert.

Promotionen

Erlenwein, Joachim (Dr. med.): Die Sterilisation der Frau im sozialen und kulturellen Vergleich.

Hündorf-Richter, Katrin (Dr. med.): RAD50-Mutationen bei Patientinnen mit Mammakarzinom.

Klose, Tina (Dr. med.): Molekulargenetische Untersuchungen zur Rolle von TP53BP1 bei Patientinnen mit Mammakarzinom und bei seltenen Strahlensensibilitätssyndromen.

Zachgo, Veronica (Dr. med.): Entwicklung eines Enzyme linked immunosorbent Assay zur Quantifizierung eines antimikrobiellen Betaglobinfragments in Plazenta.

Wissenschaftspreise

Schippert, Cordula (OÄ Dr. med.): Lehrpreis der MHH für das vierte Studienjahr.

Otte, Anna (Dipl.-Biochem.): 2. Vortragspreis der NGGG als „Leuchtfeuer des Nordens".

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.): Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), die Alexander von Humboldt Stiftung, die Breast Cancer Campaign, die Research Foundation Flanders, und die katholische Erzdiözese von Sydney; Reviewer für die Fachzeitschriften Apoptosis, Clinical Genetics, Dermatology, European Journal of Human Genetics, Human Mutation, Human Reproduction, Journal of Cystic Fibrosis und PLoS One; 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 Management Committees der europäischen COST-Aktion BM0606 „Collaborative Studies on Breast Cancer" sowie des wissenschaftlichen Steering Committees des europäischen COGS Konsortiums.

Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.): Editor der Fachzeitschriften 'Signal Transduction', 'Cell Communication and Signaling' und 'The open Geriatric Medicine Journal'; Gutachter für div. Fachzeitschriften; Vorstandsmitglied der Signal Transduction Society (STS).

Hillemanns, Peter (Prof. Dr.): Gutachter für die Deutsche Krebshilfe e.V. und den Austrian Science Fund; Reviewer für die Fachzeitschriften Lancet, Lancet Oncology, Arch Ob Gyn, Vaccine, Int J Gyn Cancer, Breast Care, Pathologe.

von Versen-Höynck, Frauke (Dr. med., M.Sc.): Gutachter für The Wellcome Trust (UK); Reviewer für die Fachzeitschriften Cell and Tissue Banking sowie Journal of Biomedical Research.

Dammann, Olaf (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); Reviewer für Acta Paediatrica, Annals of Neurology, Cambridge University Press, Cytokine, Deve-

lopmental 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; Member of Editorial Boards of Early Human Development, Neonatology, Acta Paediatrica, The Open Epidemiology Journal.

Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

Direktor: Prof. Dr. Heinrich Lanfermann

Tel.: 0511/532-6654 • E-Mail: neuroradiologie@mh-hannover.de • mh-hannover.de/neuroradiologie.html

Forschungsprofil

Im Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie werden zur Detektion zerebraler Pathologien neueste Bildgebungsverfahren eingesetzt, evaluiert und optimiert. Von besonderer Bedeutung sind dabei spektroskopische Verfahren zur Erfassung metabolischer Veränderungen. Von der DFG gefördert wurden zur Einführung eines 1H-Spektroskopie-Verfahrens, dass den Metabolismus des gesamten Hirnparenchyms misst, Kooperationen mit Prof. A. Maudsley (University of Miami) und Prof. P. Barker (Johns Hopkins University, Baltimore) aufgebaut. Die Implementierung der komplexen Auswertesoftware MIDAS erfolgte interaktiv mit Wissenschaftlern der Johns Hopkins-Universität. Neben einer Arbeitsgruppe in London ist damit die Neuroradiologie der MHH (Koordinatorin: Frau PD Ding) die einzige Institution in Europa, die diese spektroskopischen Untersuchungen durchführen kann.

Zudem werden im Institut für Neuroradiologie quantitative MR-Methoden entwickelt und evaluiert, die physikalische Messparameter unter standardisierten Bedingungen erfassen und damit eine exaktere Beurteilung insbesondere bei Verlaufsuntersuchungen ermöglichen. Unter anderem gelingt es, bei Kindern mit angeborenen Stoffwechselstörungen früher geringe Abweichungen von einer normalen Hirnentwicklung zu messen und damit z. B. die Indikation für eine Knochenmarktransplantation zu stellen.

Zur Analyse mikrostruktureller Veränderungen werden außerdem MR-Prototypsequenzen, u. a. Erfassung der sog. Diffusions-Kurtosis, eingesetzt (Dr. P. Raab). Diese neue Technologie liefert insbesondere für die Graduierung von Gliomen in vivo wesentliche Informationen (Raab P et al. Radiology 2010). Ein weiteres Projekt wird im Rahmen des IFB-Tx (BMBF) realisiert und befasst sich mit mikrostrukturellen und metabolischen Hirnveränderungen bei Patienten mit Lebererkrankungen.

Von besonderem Interesse ist weiterhin die funktionelle MR-Bildgebung (fMRT), die mit dem dafür erforderlichen MR-Spezialequipment (u. a. Eyetracker und Postprocessing-Software) ausgestattet wurde. In Kooperation (Frau Dr. Wittfoth-Schardt) insbesondere mit den Kliniken für Neurologie und Psychiatrie betreut die fMRT-Arbeitsgruppe „NICA-Hannover" (NeuroImaging and Clincal Applications) interdisziplinäre klinische und grundlagenorientierte Kooperationsprojekte z. B. zur Beurteilung von Funktionseinschränkungen bei zerebralen Erkrankungen.

Ein neues zukunftsweisendes Projekt wird von Frau Dr. Bültmann in Kooperation mit Frau PD Radtke von der PHW unter Einsatz des präklinischen 7T MR-Scanners vorangetrieben. Hier werden unter Verwendung spezifischer Kontrastmittel zur Darstellung der Nervenregeneration bei hochaufgelöster 7T MR-Bildgebung Konzepte zur Verbesserung der Nervenheilung evaluiert. Dieses Projekt wird durch die Hochschulinterne Leistungsförderung (HILF) maßgeblich unterstützt. Von Frau Dr. Giesemann wird in der nachfolgenden Kurzbeschreibung ein weiteres klinisch orientiertes Projekt vorgestellt.

Forschungsprojekte

Klassifizierung von Innenohrfehlbildungen vor CI-Operationen.

Durch den Schwerpunkt Cochlea Implantation (CI) der HNO-Klinik der MHH werden ein hohe Zahl von pädiatrischen Patienten mit Taubheit oder hochgradiger Schwerhörigkeit in der Neuroradiologie sowohl mittels Computertomographie (CT) als auch einer Magnetresonanztomographie (MRT) untersucht. Durch diese Verfahren soll sowohl die Frage nach einer möglichen Ursache der Taubheit durch z. B. eine Fehlbildung des Innen- oder Mittelohres als auch das Vorhanden-

sein weiterer für die CI-Operation relevanter Nebenbefunde und intrakranieller Begleiterkrankungen geklärt werden. Im Zentrum der Indikationsstellung für ein CI steht dabei auch die Frage nach dem Vorhandensein des N. cochlearis. Insbesondere bei Innenohrfehlbildungen sind häufig Hypo- und Aplasien des N. vestibulocochlearis nachzuweisen. Es kann aber auch eine Aplasie des N. cochlearis bei CT-morphologisch vollkommen intaktem Innenohr vorliegen.

Ziel der Arbeitsgruppe „Cochleäre Diagnostik" der Neuroradiologie ist daher sowohl die Einordnung und Klassifizierung der Fehlbildungen des Innenohres als auch die Auswertung von Zusammenhängen mit Hypo- und Aplasien des N. vestibulocochlearis. Zudem erfolgt eine kontinuierliche Verbesserung der Bildgebung am 3Tesla-MRT um die Darstellung der komplexen Verhältnisse gerade bei Fehlbildungen des Innenohres weiter zu entwickeln. Hierbei wird unter Verwendung einer speziellen Loop-coil eine 3D-Sequenz mit variablem flip-angle (3D VFA-FSE) angewandt, um die Darstellung der prominenteren neurosensorischen Komponenten des membranösen Labyrinthes zu ermöglichen. Die Sequenz erreicht hierfür unter optimalen Bedingungen eine Auflösung von ca. 0,3x0,3x0,3 mm isotroper Voxel.

Methode

Die Neuroradiologie verfügt über ein Register von Patienten mit Innenohrfehlbildungen aus dem Zeitraum von 1995 bis heute. Dies umfasst aktuell eine Zahl von ca. 360 Patienten, überwiegend Kinder. Es erfolgte eine retrospektive Auswertung der MRT-Aufnahmen von 176 dieser CI-Kandidaten durch zwei erfahrende Neuroradiologen. Eingeteilt nach Art der Innenohrfehlbildung wurden die Anzahl der MRT-sichtbaren Nerven im Kleinhirnbrücken-Winkel als auch im inneren Gehörgang (IAC) identifiziert und die Nervendicke vom N. fazialis im Verhältnis zum N. vestibulocochlearis bewertet. Nur eindeutige Befunde sind in die Statistik einbezogen worden, fragliche Bildbefunde wie sie z. B. bei einem engen IAC auftreten wurden nicht gewertet.

Ergebnisse

Eine Aplasie des N. vestibulocochlearis fand sich immer in Kombination mit einer Labyrinthären Aplasie und einer Otozystendeformität sowie in 92% bei Fehlbildungen des IAC im Sinne von Dopplungen und Atresien. Eine Ausnahme stellen hier zwei Fälle mit gedoppeltem IAC dar und einem Verlauf des achten Hirnnerven durch den mehr ventral gelegenen "Fazialiskanal".

Die vollständige Identifizierung aller vier Nerven im Inneren Gehörgang, im Einzelnen des N. fazialis, des N. vestibularis superior und inferior sowie des N. cochlearis war bei den Fehlbildungen "Syndrom des erweiterten vestibulären Aquaeduktes (LVAS)", "Inkompletter Partition Typ 2 (IPT2)", "isolierte Bogengansdysplasie", "fehlender Modiolus" und der "X-linked deafness" möglich (Abb. 1).

Bei der kompletten Bogengansaplasie (Abb. 2), einer schweren Fehlbildung des Innenohres, welche gleichzeitig als ein Hauptkriterium für die Diagnose eines CHARGE-Syndroms (dieses beinhaltet Kolobome, Herzfehlbildungen, Choanalatresie, mentale Retardierung und Fehlbildungen von Genitalsystem, Harnwegen sowie des Mittel- und Innenohres) zählt, finden sich besonders variable Ausprägungen von Nervaplasien, die sowohl den N. cochlearis als auch den N. vestibularis betreffen können.

In Fällen mit cochleärer Aplasie ließ sich in keinem Fall ein N. cochlearis eindeutig im Inneren Gehörgang identifizieren. Dies ist jedoch nur durch die veränderte Anatomie bei dieser Fehlbildung bedingt. Einzelne längerfristig beobachtete Kinder mit dieser Fehlbildung zeigen nach Cochlea Implantation durchaus eine Sprachentwicklung. Auf der anderen Seite zeigen Kinder mit der seltenen isolierten Aplasie des N. cochlearis bei CT-morphologisch intakter Cochlea in der Regel keine Reaktion auf Geräusche nach Cochlea Implantation. Die rein morphologische Diagnose eines fehlenden N. cochlearis muss damit immer im Gesamtbild der Befunde interpretiert werden.

Zusammenfassung

Die Existenz einer Hypo- oder Aplasie des N. vestibulocochlearis zeigt einen Zusammenhang mit bestimmten Fehlbildungen des Innenohres, insbesondere Fehlbildungen des inneren Gehörganges, der kompletten Bogengangsaplasie, cochleärer Aplasie, Common Cavity, Inkompletter Partition Typ 1 und cochleärer Hypoplasie. Die Durchführung eines MRT ist in all diesen Fällen notwendig zur Diagnosestellung. Unsere Studie konnte eine hohe Variabilität an Nervhypo- und aplasien bei kompletter Bogengansaplasie zeigen. Da der N. vestibularis insgesamt jedoch häufiger betroffen erscheint als der N. cochlearis ergibt sich aus einer Nervhypoplasie hier allein keine Kontraindikation für die CI-Implantation. Die Ergebnisse bei Nervhypoplasien fallen insgesamt eher schwächer aus, jedoch dabei sehr variabel. Daher sollte die Art der Fehlbildung sicherlich mit in den Entscheidungsprozess vor Implantation mit einbezogen werden.

■ Projektleitung: Giesemann, Anja Dr; Kooperationspartner: HNO-Klinik

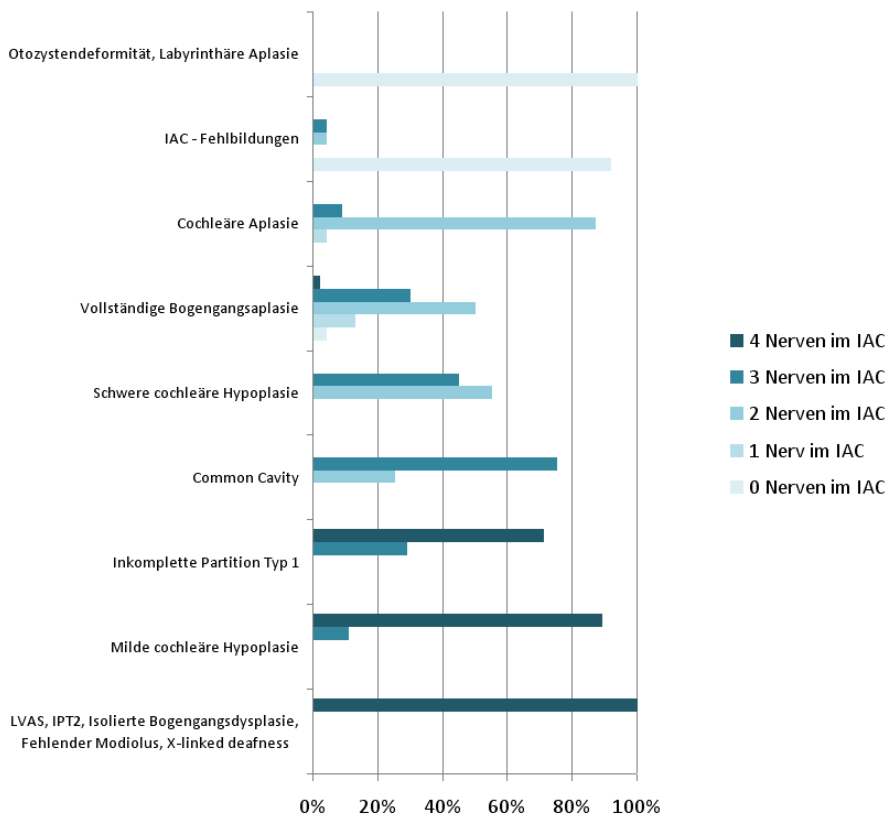


Abb. 1: Identifizierung der Nerven im Inneren Gehörgang bei Innenohrfehlbildungen

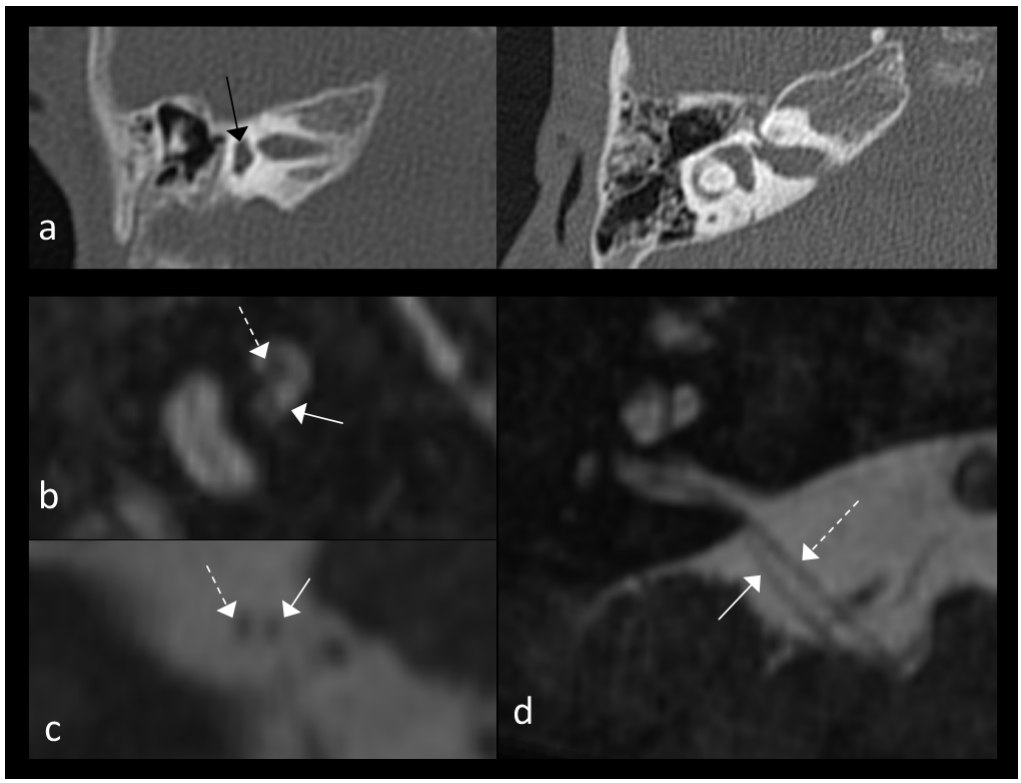


Abb. 2: Abb 2: a) Computertomographische Abbildung einer kompletten Bogengangsaplasie; man beachte das hypoplastische Vestibulum (schwarzer Pfeil) und den schmalen inneren Gehörgang. Daneben Darstellung eines Normalbefundes. b-d) Magnetresonanztomographische Darstellungen mit Hypoplasie des N. vestibulocochlearis: der N. fazialis (gestrichelter weißer Pfeil) und der N. cochlearis (weißer Pfeil) im inneren Gehörgang (b) sowie im Kleinhirnbrückenwinkel (c,d) weisen ein etwa gleich kräftiges Kaliber auf - normal wäre ein deutlich kräftigerer N. vestibulocochlearis.

Weitere Forschungsprojekte

Neobrain MRT-Untersuchung bei Frühgeborenen zum eigentlichen Geburtstermin im Rahmen des NEOBRAIN Projektes

■ Projektleitung: Bültmann, Eva (Dr.); Kooperationspartner: Dammann, Olaf (Prof. Dr.), Kinderheilkunde, Neuroradiologie; Förderung: Wirtschaft, EU

Periphere Nervenregeneration Regeneration von Neuronen - eine in vivo Analyse mittels Hochfeld-MRT (7Tesla)

■ Projektleitung: Bültmann, Eva (Dr.); Kooperationspartner: Radtke, Christine (PD Dr.) PHW Chirurgie, Meier, Martin (Dr.), Tierlabor, Neuroradiologie; Förderung: HILF

MRS des ZNS Kooperation mit Johns Hopkins University Medical School: Messung pathologischer NeurometabolitVeränderungen im Gehirn bei Leukodystrophien mittels MR-Spektroskopie

■ Projektleitung: Ding, Xiaoqi (PD Dr. Dr.); Kooperationspartner: Barker, P. (Prof.), Johns Hopkins University Medical School, Neuroradiologie; Förderung: DFG

MRS des ZNS Whole brain 1H-spectroscopy and 31P-spectroscopy

■ Projektleitung: Ding, Xiaoqi (PD Dr. Dr.); Kooperationspartner: Maudsley, P. (Prof.), Wang, Xin (Dr.), University of

Miami, Miller Medical School, Johns Hopkins University Medical School,Neuroradiologie; Förderung: DFG

MRI des ZNS MR Charakterisierung von PKU-Patienten

■ Projektleitung: Ding, Xiaoqi (PD Dr. Dr.); Kooperationspartner: Das, Anibh Martin (Prof. Dr.). Kinderklinik, Neuroradiologie; Förderung: Wirtschaft, Prof. Das

qMRI und MRS des ZNS Quantitative MR Bildgebung von mikrostrukturellen und neurometabolischen Veränderungen im Gehirn bei Alkohol-Abusus

■ Projektleitung: Ding, Xiaoqi (PD Dr. Dr.); Kooperationspartner: Peschel, Thomas (Dr.), Psychiatrie, Neuroradiologie; Förderung: MHH

ADAM_SPECT "Untersuchung der Serotonin-Transporter-Bindung mittels [123I]ADAM SPECT bei Patienten mit Tourette-Syn(Dr.)om und Zwangserkrankung vor und während der Behandlung mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer"

■ Projektleitung: Donnerstag, Frank (Dr.); Kooperationspartner: Berding, Georg (Prof.) Nuklearmedizin, Müller-Vahl, Kirsten Prof. (Dr.).Neurologie,Neuroradiologie; Förderung: Wirtschaft

Open-Label, 6-12 Months Safety and Efficacy Study of Levodopa - Carbidopa Intestinal Gel in Levodopa-Responsive Subjects with Advanced Parkinson's Disease and Severe Motor-Fluctuations

■ Projektleitung: Donnerstag, Frank (Dr.); Kooperationspartner: Stangel, Martin Prof. (Dr.).Neurologie, Neuroradiologie; Förderung: Wirtschaft

MAG MAG111539: Eine einfach verblindete Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von steigenden wiederholten Dosen von GSK249320 bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall.

■ Projektleitung: Donnerstag, Frank (Dr.); Kooperationspartner: Weißenborn, Karin (Prof. Dr.). Neurologie, Neuroradiologie; Förderung: Wirtschaft

"Metabolische und mikrostrukturielle MRT-Bildgebung im Rahmen IFB-Tx „Cognitive function and employment after liver transplantation (OLT)""

■ Projektleitung: Raab, Peter (Dr.); Kooperationspartner: Weißenborn, Karin (Prof. Dr.), Neurologie, Neuroradiologie; Förderung: IFB

qMRI und des ZNS Magnetresonanztomographie inklusiv Magnetresonanz-Spektroskopie und Diffusionstensorbildgebung bei Multipler Sklerose

■ Projektleitung: Raab, Peter (Dr.), Bültmann, Eva (Dr.); Kooperationspartner: Stangel, Martin (Prof. Dr.), Neurologie, Neuroradiologie; Förderung: Wirtschaft

fMRI fMRIbei M. Parkinson

■ Projektleitung:.Wittfoth-Schardt, Dina Maria (Dr.); Kooperationspartner: Wittfoth, Matthias (Dr.), Neurologie, Neuroradiologie; Förderung: MHH

fMRI fMRI bei Asperger-Syn(Dr.)om

■ Projektleitung:.Wittfoth-Schardt, Dina Maria (Dr.); Kooperationspartner: Dillo, Wolfgang (Dr.), Roy, Mandy (Dr.), Psychiatrie, Neuroradiologie; Förderung: Wirtschaft

OxyChild 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)

■ Projektleitung:.Wittfoth-Schardt, Dina Maria (Dr.); Kooperationspartner: Wittfoth, Matthias (Dr.), Neurologie,

Neuroradiologie

Diagnostik und Therapie des Liquorverlust-Syn(Dr.)oms

■ Projektleitung: Donnerstag, Frank (Dr.); Kooperationspartner: Ben Tayeb (Dr.), Neurologie, Neuroradiologie

Multimodule MRT-Bildgebung des HUS/EHEC-Erkrankung

■ Projektleitung: Donnerstag, Frank (Dr.); Kooperationspartner: Weißenborn, Karin (Prof. Dr.), Neurologie, Neuroradiologie

TNF-alpha Einfluß der individuellen Immunkompetenz auf das Outcome nach ischämischem Hirninfarkt

■ Projektleitung: Raab, Peter, (Dr.); Kooperationspartner: Weißenborn, (Prof.), Wortmann, H. (Dr.), Neurologie, Neuroradiologie

Diffusionsbildgebung bei Blutungen Investigation of early inflammation reaction after intracerebral hemorrhage: relationship to radiological and clinical outcome Diffusionsbildgebung bei Blutungen

■ Projektleitung: Raab, Peter (Dr.); Kooperationspartner: Weißenborn,(Prof.), Wortmann, H. (Dr.), Neurologie, Neuroradiologie

Originalpublikationen

Bankstahl JP, Bankstahl M, Kuntner C, Stanek J, Wanek T, Meier M, Ding XQ, Müller M, Langer O, Löscher W. A novel positron emission tomography imaging protocol identifies seizure-induced regional overactivity of P-glycoprotein at the blood-brain barrier. J Neurosci; 2011;31(24):8803-8811

Blum KS, Hagel C, Neuen-Jacob E, Herkenrath P, Fiehler J, Kohlschütter A, Lanfermann H, Ding XQ. Long-Term Diffusion Impairment of Cerebral White Matter in a Degenerative Disease of the Central and Peripheral Nervous System: Reflection of Chronic Excitotoxicity? J Child Neurol; 2012;27(2):229-233

Bode-Jänisch S, Bültmann E, Hartmann H, Schroeder G, Zajaczek JE, Debertin AS. Serious head injury in young children: Birth trauma versus non-accidental head injury. Forensic Sci Int; 2012;214(1-3):e34-e38

Cordes AL, Jahn K, Hass R, Schwabe K, Weissinger EM, Ganser A, Götz F, Dengler R, Krauss JK, Petri S. Intramedullary spinal cord implantation of human CD34(+) umbilical cord-derived cells in ALS. Amyotroph Lateral Scler; 2011;12(5):325-330

Delgado RF, Sanchez PR, Speckter H, Then EP, Jimenez R, Oviedo J, Dellani PR, Foerster B, Stoeter P. Missense PANK2 mutation without „Eye of the tiger" sign: MR findings in a large group of patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN). J Magn Reson Imaging; 2011;DOI: 10.1002/jmri.22884

Ding XQ, Bley A, Kohlschütter A, Fiehler J, Lanfermann H. Long-term neuroimaging follow-up on an asymptomatic juvenile metachromatic leukodystrophy patient after hematopoietic stem cell transplantation: Evidence of myelin recovery and ongoing brain maturation. Am J Med Genet A; 2011;DOI: 10.1002/ajmg.a.34389

Ding XQ, Bley A, Ohlenbusch A, Kohlschütter A, Fiehler J, Zhu W, Lanfermann H. Imaging evidence of early brain tissue degeneration in patients with vanishing white matter disease: A multimodal MR study. J Magn Reson Imaging; 2011;DOI: 10.1002/jmri.23517

Ding XQ, Kollewe K, Blum K, Körner S, Kehbel S, Dengler R, Lanfermann H, Petri S. Value of quantitative analysis of routine clinical MRI sequences in ALS. Amyotroph Lateral Scler; 2011;12(6):406-413

Donnerstag F, Ding X, Pape L, Bültmann E, Lücke T, Zajaczek J, Hoy L, Das AM, Lanfermann H, Ehrich J, Hartmann H. Patterns in early diffusion-weighted MRI in children with haemolytic uraemic syndrome and CNS involvement. Eur Radiol; 2012;22(3):506-513

Giesemann AM, Capelle HH, Winter R, Krauss JK. Bilateral trochlear nerve palsy subsequent to ventriculoperitoneal shunting of normal pressure hydrocephalus. Br J Neurosurg; 2012;26(1):110-112

Giesemann AM, Goetz GF, Neuburger J, Lenarz T, Lanfermann H. Persistent petrosquamosal sinus: high incidence in cases of complete aplasia of the semicircular canals. Radiology; 2011;259(3):825-833

Giesemann AM, Kontorinis G, Jan Z, Lenarz T, Lanfermann H, Goetz F. The vestibulocochlear nerve: aplasia and hypoplasia in combination with inner ear malformations. Eur Radiol; 2012;22(3):519-524

Giesemann AM, Neuburger J, Lanfermann H, Goetz F. Aberrant course of the intracranial facial nerve in cases of atresia of the internal auditory canal (IAC). Neuroradiology; 2011;53(9):681-687

Goebell E, Fiehler J, Siemonsen S, Vaeterlein O, Heese O, Hagel C, Ding XQ, Buhk JH, Groth M, Kucinski T. Macromolecule content influences proton diffusibility in gliomas. Eur Radiol; 2011;21(12):2626-2632

Grigull L, Sykora KW, Tenger A, Bertram H, Meyer-Marcotty M, Hartmann H, Bültmann E, Beilken A, Zivicnjak M, Mynarek M, Osthaus AW, Schilke R, Kollewe K, Lücke T. Variable disease progression after successful stem cell transplantation: Prospective follow-up investigations in eight patients with Hurler syndrome. Pediatr Transplant; 2011;15(8):861-869

Güresir E, Vasiliadis N, Dias S, Raab P, Seifert V, Vatter H. The effect of common carotid artery occlusion on delayed brain tissue damage in the rat double subarachnoid hemorrhage model. Acta Neurochir (Wien); 2012;154(1):11-19

Hackstedt A, Vorwerk CK, Goetz F, Behrens-Baumann W. Akuter Exophthalmus. Klin Monbl Augenheilkd; 2012;229(1):62-63

Kontorinis G, Giesemann AM, Witt T, Goetz F, Schwab B. Controlling the position and the dislocation of the middle ear transducer with high-resolution computed tomography and digital volume tomography: implications for the transducers' design. Eur Arch Otorhinolaryngol; 2011;DOI: 10.1007/s00405-011-1772-y

Kontorinis G, Goetz F, Giourgas A, Lenarz T, Lanfermann H, Giesemann AM. Radiological diagnosis of incomplete partition type I versus type II: significance for cochlear implantation. Eur Radiol; 2012;22(3):525-532

Kontorinis G, Goetz F, Lenarz T, Schwab B. Ear and further anatomic anomalies in children undergoing stapedotomy. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec; 2011;73(2):76-81

Kontorinis G, Goetz F, Ruehl S, Buechner A, Lenarz T, Lesinski-Schiedat A. Options for hearing rehabilitation in children with cochleovestibular nerve dysplasia. Cochlear Implants Int; 2011;12 Suppl 1:S109-S113

Lemound J, Brachvogel P, Götz F, Rücker M, Gellrich NC, Eckardt A. Treatment of mandibular high-flow vascular malformations: report of 2 cases. J Oral Maxillofac Surg; 2011;69(7):1956-1966

Porto L, Hattingen E, Stuecher A, Herminghaus S, Lanfermann H, Ulrich Pilatus UP. Cutoff Value of Choline Concentration Reliably Reveals High-Grade Brain Tumors among Other Contrast-Enhancing Brain Lesions. Cen Eur Neurosurg; 2011;DOI: 10.1055/s-0031-1291180

Übersichtsarbeiten

Becker F, van El CG, Ibarreta D, Zika E, Hogarth S, Borry P, Cambon-Thomsen A, Cassiman JJ, Evers-Kiebooms G, Hodgson S, Janssens AC, Kaariainen H, Krawczak M, Kristoffersson U, Lubinski J, Patch C, Penchaszadeh VB, Read A, Rogowski W, Sequeiros J, Tranebjaerg L, van Langen IM, Wallace H, Zimmern R, Schmidtke J, Cornel MC. Genetic testing and common disorders in a public health framework: how to assess relevance and possibilities. Background Document to the ESHG recommendations on genetic testing and common disorders. Eur J Hum Genet; 2011;19 Suppl 1:S6-44

Heiss WD, Raab P, Lanfermann H. Multimodality assessment of brain tumors and tumor recurrence. J Nucl Med; 2011;52(10):1585-1600

Trebst C, Raab P, Voss EV, Rommer P, Abu-Mugheisib M, Zettl UK, Stangel M. Longitudinal extensive transverse myelitis-it's not all neuromyelitis optica. Nat Rev Neurol; 2011;7(12):688-698

Voss E, Raab P, Trebst C, Stangel M. Clinical approach to optic neuritis: pitfalls, red flags and differential diagnosis. Ther Adv Neurol Disord; 2011;4(2):123-134

Buchbeiträge, Monografien

Lanfermann H, Götz F. Neuroradiologische Diagnostik. In: Raabe Andreas, Rohde Veit, Beck Jürgen[Hrsg.]: Vaskuläre Neurochirurgie, funktionelle Neurochirurgie: 46 Tabellen. Stuttgart u.a.: Thieme, 2011. S. 13-20 (Neurochirurgische Akademie)

Abstracts

2011 wurden 14 Abstracts publiziert.

Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Direktor: Prof. Dr. Frank K. Wacker

Tel.: 0511/532-3422 • E-Mail: wacker.frank@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/radiologie.html

Forschungsprofil

Methodenübergreifender Schwerpunkt des Institutes ist neben der radiologischen Darstellung der Morphologie die funktionelle Bildgebung mit Quantifizierung physiologischer und pathologischer Parameter zur Erfassung von biologischen Prozessen. Die Forschungsaktivität des Institutes konzentriert sich auf vier Themenschwerpunkte.

1. Innovative Messverfahren in der Magnetresonanztomographie (MRT)
2. Post-Processing von Bilddaten und IT in der Radiologie
3. Experimentelle Radiologie / Tiermodellbildgebung
4. Interventionelle Gefäß- und Tumortherapie

In der Magnetresonanztomographie spielt die Darstellung von Organfunktionen und die quantifizierende Bildgebung eine wichtige Rolle. Schwerpunkte der Arbeitsgruppen des Institutes für Diagnostische und Interventionelle Radiologie sind hierbei die Organe Lunge (AG Vogel- Claussen), Niere (AG Hüper), Leber (AG Ringe) und Herz /Gefäße (AG Hartung). In der funktionellen Lungenbildgebung sind neue magnetresonanztomographische Techniken etabliert worden: Mittels dynamischer 4D MR Angiographie kann die regionale Lungengewebsperfusion dargestellt werden. Mit atem- oder flussgewichteten MRT Bildern können mittels Fourier Decomposition ohne Kontrastmittelgabe ventilations-und perfusionsgewichtete Bilder der Lunge gewonnen werden. Auch wurde die MRT Sauerstoffbildgebung mittels T1 mapping etabliert, die die Oxygenierung des Blutes unter Raumluft und 100% Sauerstoff in der Lunge regional darstellen kann. Mit in-und exspiratorischen Aufnahmen in der Multidetektor Computertomographie (MDCT) wird unter Anwendung von Registrierungsalgorithmen in der Lunge air trapping quantifiziert. Themen in der funktionellen Lungenbildgebung sind Asthma, Lungentransplantatabstoßung, pulmonale Hypertonie und chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD). In der funktionellen Nierenbildgebung wird die diffusionsgewichtete MRT Bildgebung zur nichtinvasiven Beurteilung der Nierentransplantatfunktion sowie der diabetischen Nephropathie erprobt. In der Leber werden mit Hepatozytenspezifischen Kontrastmittel in der MRT onkologische und entzündliche Pathologien quantifiziert. Die funktionelle kardiale Bildgebung umfasst die Evaluation der volumetrischen MRT als Parameter für eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität von Patienten mit Depression. In Kooperation mit der Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG) wird die MRT zur Beurteilung von Funktion und Morphologie prothetischer Materialien eingesetzt.
Die Bildverarbeitung gewinnt in Anbetracht der großen Datenmengen und unterschiedlicher Datenqualität (Morphologie, Funktion, Parameter) moderner Schnittbildverfahren eine zunehmende Bedeutung. Das Spektrum reicht von einfacher, an die Bedürfnisse der jeweiligen Nutzer ausgerichtete point of care Darstellung wichtiger Information bis hin zur umfassenden Datenanalyse mit intelligenten Algorithmen, die den Radiologen bei der Detektion von Pathologien unterstützen. Als Interventionelle Verfahren werden Radiofrequenz- sowie Mikrowellenablation in der Leber beim hepatozellulären Karzinom sowie bei Lebermetastasen sowohl experimentell als auch klinisch untersucht. Ein weiterer Schwerpunkt ist die lokoregionäre transarterielle Therapie von Lebertumoren.
Im Bereich der experimentellen Bildgebung / Kleintierbildgebung werden in Zusammenarbeit mit der Klinik für Nephrologie und dem zentralen Tierlabor Methoden entwickelt, um in Tiermodellen die Nierenfunktion zu quantifizieren. In einer Kooperation mit dem Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin werden microPET und microCT Bildgebungsstrategien an transgenen Kleintiermodellen untersucht.

Forschungsprojekte

Funktionelle Magnetresonanz Tomografie (MRT) der Niere zum Nachweis der Transplantatdysfunktion und der diabetischen Nephropathie

Pathologische Veränderungen des Nierenparenchyms zum Beispiel im Rahmen der Transplantatdysfunktion oder der diabetischen Nephropathie führen im fortgeschrittenen Krankheitsstadium zu einer laborchemisch messbaren Einschränkung der Nierenfunktion. Klinisch sind jedoch die frühzeitige Diagnose und die Verlaufsbeurteilung der Nierenveränderungen von Bedeutung, um rechtzeitig eine Therapie einleiten oder umstellen zu können oder die Therapie zu überwachen. Histologische Veränderungen lassen sich bislang nur mittels Nierenbiopsie diagnostizieren. Dieses Verfahren ist invasiv und bietet das Risiko von Komplikationen wie zum Beispiel Blutungen. Außerdem können mittels Biopsie nur kleine Gewebeproben, nicht aber das gesamte Organ untersucht werden, was zu Fehlern führen kann. Daher ist die Entwicklung von nicht-invasiven Techniken der Magnetresonanz Tomografie (MRT) zur Diagnostik und Quantifizierung von Nierenveränderungen von Interesse.

Die MRT Diffusionsbildgebung erlaubt die Messung der Brown'schen Molekularbewegung im Gewebe; mittels Diffusionstensorbildgebung können zudem die Diffusionsrichtungen dargestellt werden. Im Rahmen von Nierenpathologien wie der Zellinfiltration und der Fibrose verändern sich die Diffusionseigenschaften des Nierenparenchyms. Daher können im MRT messbare Veränderungen der Diffusionseigenschaften als nicht-invasive und quantifizierbare Parameter zur Diagnostik von Nierenpathologien genutzt werden. Da es sich um kontrastmittelfreie MRT-Techniken handelt, können auch Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ohne Risiko untersucht werden.

Die MRT Diffusionstensorbildgebung wurde zur Beurteilung der Transplantatdysfunktion bei nierentransplantierten Patienten sowie der diabetischen Nephropathie im Rattenmodell eingesetzt. Die Wertigkeit weiterer nicht-invasiver und kontrastmittelfreier Techniken zur Untersuchung der Gewebeperfusion und Gewebeoxygenierung der Niere und der Transplantatniere wird ebenfalls sowohl klinisch als auch im Tiermodell untersucht.

Anwendung bei nierentransplantierten Patienten

Die morphologische MRT zeigt die Anatomie der Niere mit hohem Gewebekontrast und hoher Ortsauflösung (Abb. 1A). Mit Hilfe der funktionellen MRT wie zum Beispiel der Diffusionsbildgebung können zusätzlich Informationen über Organfunktion, Organdurchblutung und Gewebeeigenschaften gewonnen werden, die Hinweise auf das Vorhandensein und die Ausprägung histopathologischer Veränderungen geben. Aus den MRT Diffusionsbildern werden Parameterkarten und Diffusionstrakte errechnet, die die Höhe der Gesamtdiffusion und die Diffusionsrichtungen zeigen (Abb. 1B links). Da die anatomische Information und die Ortsauflösung bei den funktionellen Techniken geringer sind, werden diese mit der morphologischen MRT kombiniert (Abb. 1B rechts). Auf Grund der Nierenanatomie ist die Diffusion beim Gesunden entlang der Tubuli und Sammelrohre zum Nierenbecken gerichtet; insbesondere im Nierenmark wird diese Diffusionsrichtung deutlich und die Gerichtetheit der Diffusion ist daher im Mark höher als in der Rinde.

Bei nierentransplantierten Patienten mit eingeschränkter Transplantatfunktion gehen die Diffusionsunterschiede zwischen Mark und Rinde verloren und insbesondere die Gerichtetheit der Diffusion im Nierenmark ist reduziert (Abb 2). Dies lässt sich zum Beispiel durch Nierenfibrose oder Zellinfiltration im Rahmen der Transplantatdysfunktion erklären. In weiteren Studien sollen die im MRT nachweisbaren Diffusionsveränderungen mit den Histologieergebnissen der Nierenbiopsie korreliert werden und die Wertigkeit der funktionellen MRT in der Früherkennung von Transplantatschäden soll untersucht werden.

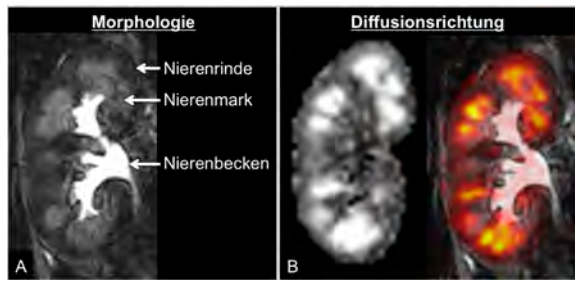


Abb. 1: Morphologie und Diffusionseigenschaften der gesunden Niere Das morphologische MRT-Bild zeigt die normale Anatomie der Niere (A). Aus den funktionellen MRT Diffusionsbildern werden Parameterkarten errechnet, die z.B. den Grad der Gerichtetheit der Diffusion anzeigen (B links). Im Nierenmark ist die Gerichtetheit der Diffusion beim Gesunden deutlich höher (weiß), als in der Rinde (grau). Morphologisches und farbkodiertes funktionelles Bild können dann in einem zweiten Schritt überlagert werden (B rechts).

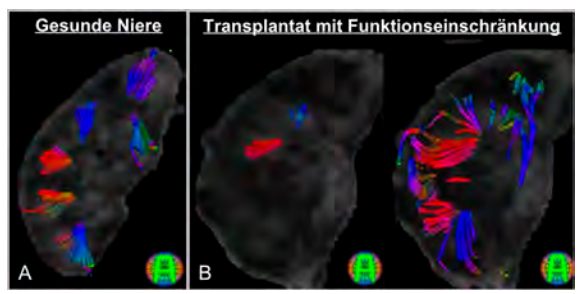


Abb. 2: Diffusionsrichtungen beim Gesunden und im Transplantat mit eingeschränkter Funktion Beim Gesunden besteht eine klare Mark-Rinden-Differenzierung der Niere mit Diffusionstrakten, die radiär zum Nierenbecken gerichtet sind (A). Im Transplantat mit eingeschränkter Funktion sind bei gleicher Einstellung nur einzelne Trakte nachweisbar (B links). Auch nach Reduktion der Traktographieschwelle ist die Mark-Rinden-Differenzierung nicht wie beim Gesunden erkennbar (B rechts).

■ Projektleitung: Hüper, Katja (Dr.med.) Gutberlet, Marcel (Dr. rer. nat.) Hartung, Dagmar (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Gwinner, Wilfried (Prof. Dr. med.), Güler Faikah (Prof. Dr. med.), Klinik für Nephrologie der MHH;

Weitere Forschungsprojekte

Core Lab für die Multicenter-Studie PERFECT (intramyokardiale Stammzelleninjektion)

■ Projektleitung: Hartung, Dagmar (PD Dr. med.), Radiologie MHH, Lotz, Joachim (Prof. Dr. med.), Radiologie Univ. Göttingen, Haverich, Axel (Prof. Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie MHH; Kooperationspartner: Klinik für Herz- Thorax-Chirurgie Rostock, Klinik für Herz- Thorax-Chirurgie Berlin, Klinik für Herz- Thorax-Chirurgie Oeynhausen; Förderung: BMBF (im Rahmen der PERFECT-Studie)

Charakterisierung des Bronchiolitis-obliterans-Syndroms (BOS) nach Lungentransplantation

■ Projektleitung: Shin, Hoen-oh (PD Dr. med.), Gottlieb, Jens (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Gottlieb, Jens (PD Dr. med.), Klinik für Pneumologie; Förderung: IFB Transplantation

Automatische, individuelle 3D-Modellierung für die computer-assistierte Rekonstruktion von Mittelgesichtsdeformitäten

■ 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

Funktionelle Lungen Magnetresonanztomographie zum nichtinvasiven Monitoring segmentaler Allergenprovokation bei Asthma Patienten

■ Projektleitung: Vogel-Claussen, Jens (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Hohlfeld, Jens (Prof. Dr. med.); Förderung: Fraunhofer Item Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft SFB587 (B8)

MESA-COPD Studie

■ Projektleitung: Vogel-Claussen, Jens (PD Dr. med.), Hüper, Katja (Dr. med.); Kooperationspartner: Barr, Graham (MD Dr. PH) Columbia University Medical Center, Lima, Joao (MD MBA) Johns Hopkins University, Bluemke, David (MD PhD), National Institutes of Health (NIH); Förderung: NIH/NHLBI R01-HL093081

CT-Gesteuerte Radiofrequenzablation

■ Projektleitung: Raatschen, Hans-Jörg (Dr. med.), 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: Dep. Radiology, Duke University Durham, USA; Klinik für Gastro-, Hepato-, und Endokrinologie, MHH; Becker, Thomas (PD Dr. med.), Abdominalchirurgie; Gratz, Klaus F (Prof. Dr. med.), Nuklearmedizin

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)

Entwicklung und Evaluation von Verfahren zur objektiven Quantifizierung der Niedrigkontrastauflösung in der MDCT.

■ Projektleitung: von Falck, Christian (Dr. med.)

Retrospektive Auswertung der Handgelenks-CTs im Hinblick auf Weichteilverletzungen und Pathologien der Handwurzel

■ Projektleitung: Rosenthal, Herbert (Dr. med.), von Falck, Christian (Dr. med.), von Schneider-Egestorf, Amelie

Perikardiale Fettmessung mittels Magnetresonanztomographie bei Patienten mit Depression

■ Projektleitung: Hartung, Dagmar (PD Dr. med.), Hüper, Katja (Dr. med.); Kooperationspartner: Kahl, Kai (PD Dr. med.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie MHH, Tegtbur, Uwe (Prof. Dr. med.) Institut für Sportmedizin

Magnetresonanztomographie zur Beurteilung prothetischer Materialien

■ Projektleitung: Projektleitung Radiologie MHH: Hartung, Dagmar (PD Dr. med.), Projektleitung Klinik für Herz- Thorax-Chirurgie MHH: Haverich, Axel (Prof. Dr. med.)

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Methodenvergleich von bildgebenden Verfahren zur Diagnostik des Dünndarms (MRT versus PET-CT).

■ Projektleitung: Berthold, Lars Daniel (Prof. Dr. med.), Weidemann, Jürgen (Dr. med.)

Lungenrundherde in der CT bei Kindern mit Sarkomen und Blastomen. Diagnostik und Management.

■ Projektleitung: Berthold, Lars Daniel (Prof. Dr. med.), Weidemann, Jürgen (Dr. med.)

Originalpublikationen

Brand S, Teebken OE, Bolzen P, Hildebrand F, Wilhelmi M, Krettek C, Probst C. Traumatische Karotisdissektion nach Motorradunfall. Unfallchirurg; 2011;DOI: 10.1007/s00113-011-2078-7

Dingemann C, Linderkamp C, Weidemann J, Bataineh ZA, Ure B, Nustede R. Thoracic Wall Reconstruction for Primary Malignancies in Children: Short- and Long-term Results. Eur J Pediatr Surg; 2011;DOI: 10.1055/s-0031-1285873

Feuerlein S, Boll DT, Gupta RT, Ringe KI, Marin D, Merkle EM. Gadoxetate disodium-enhanced hepatic MRI: dose-dependent contrast dynamics of hepatic parenchyma and portal vein. AJR Am J Roentgenol; 2011;196(1):W18-24

Frericks BB, Kühl AA, Loddenkemper C, Stroux A, Valdeig S, Hotz B, Misselwitz B, Hoffmann JC, Wacker FK. Gadofluorine M-enhanced magnetic resonance imaging of inflammatory bowel disease: quantitative analysis and histologic correlation in a rat model. Invest Radiol; 2011;46(8):478-485

Galanski M, Hüper K, Weidemann J. Tumoren der Nieren und oberen Harnwege. Radiologie up2date; 2011;11(03):203-228

Geiges B, von Falck C, Knobloch K, Haasper C, Meller R, Krettek C, Hankemeier S, Brand J, Jagodzinski M. Biodegradierbare Schraube vs. einer Press-fit-Verankerung fur VKB-Rekonstruktionen: Eine prospektive randomisierte Studie. Unfallchirurg; 2011;DOI: 10.1007/s00113-011-2060-4

Gutberlet M, Roth A, Hahn D, Köstler H. Optimized density-weighted imaging for dynamic contrast-enhanced 3D-MR mammography. J Magn Reson Imaging; 2011;33(2):328-339

Haghikia A, Hiss M, Ringe KI, Schoenenberger E, Fischer D, Haller H, Gwinner W. Organ transplants do not escape paradoxical embolisms. Transpl Int; 2012;25(3):e34-e37

Hueper K, Gutberlet M, Rodt T, Gwinner W, Lehner F, Wacker F, Galanski M, Hartung D. Diffusion tensor imaging and tractography for assessment of renal allograft dysfunction-initial results. Eur Radiol; 2011;21(11):2427-2433

Husarik DB, Gupta RT, Ringe KI, Boll DT, Merkle EM. Contrast Enhanced Liver MRI in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis Inverse Appearance of Focal Confluent Fibrosis on Delayed Phase MR Images with Hepatocyte Specific versus Extracellular Gadolinium Based Contrast Agents. Acad Radiol; 2011;18(12):1549-1554

Kraus R, Reyers J, Alt V, Schnettler R, Berthold LD. Physiological closure of the physeal plate of the distal radius: An MRI analysis. Clin Anat; 2011;24(8):1010-1015

Lankisch TO, Alten TA, Lehner F, Knitsch W. Biliary stent migration with colonic perforation: a very rare complication and the lesson that should be learned from it. Gastrointest Endosc; 2011;74(4):924-5; discussion 925

Lutz SZ, Schmalzing M, Vogel-Claussen J, Adam P, May AE. Rezidivierender Perikarderguss als Erstmanifestation eines Morbus Erdheim-Chester. Dtsch Med Wochenschr; 2011;136(39):1952-1956

Mallmann C, Wolf KJ, Wacker FK, Meyer BC. Bestimmung der Patientenbewegung bei interventionellen Eingriffen mittels elektromagnetischer Ortung - Vergleich zwischen konventioneller Fixation und Vakuummatratzenlagerung. Rofo; 2012;184(1):37-41

Marin D, Dale BM, Bashir MR, Ziemlewicz TJ, Ringe KI, Boll DT, Merkle EM. Effectiveness of a three-dimensional dual gradient echo two-point Dixon technique for the characterization of adrenal lesions at 3 Tesla. Eur Radiol; 2012;22(1):259-268

McAllister DA, MacNee W, Duprez D, Hoffman EA, Vogel-Claussen J, Criqui MH, Budoff M, Jiang R, Bluemke DA, Barr RG. Pulmonary function is associated with distal aortic calcium, not proximal aortic distensibility. MESA lung study. COPD; 2011;8(2):71-78

Miao C, Chen S, Ding J, Liu K, Li D, Macedo R, Lai S, Vogel-Claussen J, Brown ER, Lima JA, Bluemke DA. The association of pericardial fat with coronary artery plaque index at MR imaging: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Radiology; 2011;261(1):109-115

Raymondos K, Martin MU, Schmudlach T, Baus S, Weilbach C, Welte T, Krettek C, Frink M, Hildebrand F. Early alveolar and systemic mediator release in patients at different risks for ARDS after multiple trauma. Injury; 2012;43(2):189-195

Reichelt A, Buchholz G, Schulke C. Migration eines intraoperativ belassenen Bauchtuches in das Kolon. Chirurg; 2011;82(11):1027-1030

Reichelt A, Zeckey C, Hildebrand F, Grosshennig A, Shin HO, Galanski M, Keberle M. Imaging of the brain in polytraumatized patients comparing 64-row spiral CT with incremental (sequential) CT. Eur J Radiol; 2012;81(4):789-793

Ringe K, Galanski M, Rosenthal H. Rescue from hemodialysis by late recanalization of renal artery occlusion. J Radiol Case Rep; 2011;5(5):19-23

Ringe KI, Weidemann J, Ringe BP, Weismüller TJ. Advances in Biliary Imaging: CT and MR Cholangiography. Ann Gastroenterology and Hepatology; 2010;1(2):

Rittner RE, Baumann U, Laenger F, Hartung D, Rosenthal H, Hueper K. Whole-body diffusion-weighted MRI in a case of Rosai-Dorfman disease with exclusive multifocal skeletal involvement. Skeletal Radiol; 2011;DOI: 10.1007/s00256-011-1328-7

Rodt T, Luepke M, Boehm C, von Falck C, Stamm G, Borlak J, Seifert H, Galanski M. Phantom and cadaver measurements of dose and dose distribution in micro-CT of the chest in mice. Acta Radiol; 2011;52(1):75-80

Shehata ML, Lossnitzer D, Skrok J, Boyce D, Lechtzin N, Mathai SC, Girgis RE, Osman N, Lima JA, Bluemke DA, Hassoun PM, Vogel-Claussen J. Myocardial delayed enhancement in pulmonary hypertension: pulmonary hemodynamics, right ventricular function, and remodeling. AJR Am J Roentgenol; 2011;196(1):87-94

Steffens S, Grünwald V, Ringe KI, Seidel C, Eggers H, Schrader M, Wacker F, Kuczyk MA, Schrader AJ. Does Obesity Influence the Prognosis of Metastatic Renal Cell Carcinoma in Patients Treated with

Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Therapy? Oncologist; 2011;16(11):1565-1571

Suhling H, Dettmer S, Rademacher J, Mark G, Shin HO, Tudorache I, Kühn C, Haverich A, Welte T, Warnecke G, Gottlieb J. Spirometric Obstructive Lung Function Pattern Early After Lung Transplantation. Transplantation; 2012;93(2):230-235

Vogel-Claussen J, Ernemann U, Schwenzer N, Horger M. Erdheim-Chester-Histiozytose - eine seltene Differenzialdiagnose. Rofo; 2011;183(4):319-322

Vogel-Claussen J, Shehata ML, Lossnitzer D, Skrok J, Singh S, Boyce D, Lechtzin N, Girgis RE, Mathai SC, Lima JA, Bluemke DA, Hassoun PM. Increased right ventricular Septomarginal trabeculation mass is a novel marker for pulmonary hypertension: comparison with ventricular mass index and right ventricular mass. Invest Radiol; 2011;46(9):567-575

Vogel-Claussen J, Skrok J, Shehata ML, Singh S, Sibley CT, Boyce DM, Lechtzin N, Girgis RE, Mathai SC, Goldstein TA, Zheng J, Lima JA, Bluemke DA, Hassoun PM. Right and left ventricular myocardial perfusion reserves correlate with right ventricular function and pulmonary hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. Radiology; 2011;258(1):119-127

von Falck C, Hollmann P, Rodt T, Waldeck S, Meyer B, Wacker F, Shin HO. Influence of Multiplanar Reformations on Low-Contrast Performance in Thin-Collimated Multidetector Computed Tomography. Invest Radiol; 2011;46(10):632-638

von Falck C, Raatschen H-J, Bengel F M. Artefakte und Fallstricke in der onkologischen 18F-FDG-PET-CT-Diagnostik. Radiologie up2date; 2011;11(4):295-312

Buchbeiträge, Monografien

Galanski M, Dettmer S, Keberle M, Opherk JP, Ringe KI. Diagnóstico por la imagem Tórax. Porto Alegre: Artmed, 2011.

Galanski M, Dettmer S, Keberle M, Opherk JP, Ringe KI. Diagnóstico por la imagen del tórax: [¡directo al diagnóstico!]. Buenos Aires: Ed. Med. Panamericana, 2011. (Direct diagnosis in radiology: thoracic imaging)

Keane T, Wacker F. Acute peripheral arterial and bypass graft occlusion: thrombolytic therapy. In: Cameron JL, Cameron AM[Hrsg.]: Current surgical therapy. 10 Ed.Philadelphia PA: Elsevier Saunders, 2011. S. 816-822

Rosenthal H, Gohritz A. Bildgebende Untersuchung der Hand. In: Vogt PM[Hrsg.]: Praxis der plastischen Chirurgie: plastisch-rekonstruktive Operationen - plastisch-ästhetische Operationen - Handchirurgie - Verbrennungschirurgie; 208 Tabellen. 1. Aufl. Berlin: Springer Berlin, 2011. S. 457-465

Schinner S, Rosenthal H. Knochen- und Gelenkverletzungen. In: Vogt PM[Hrsg.]: Praxis der plastischen Chirurgie: plastisch-rekonstruktive Operationen - plastisch-ästhetische Operationen - Handchirurgie - Verbrennungschirurgie; 208 Tabellen. 1. Aufl. Berlin: Springer Berlin, 2011. S. 477-493

Wacker F. Abdomen. In: Wolf KJ, Grozdanovic Z, Albrecht T, Heidenreich JO, Schilling A, Wacker F[Hrsg.]: Diagnóstico por la imagen del sistema vascular: [¡directo al diagnóstico!]. Buenos Aires u.a.: Ed. Med. Panamericana, 2011. S. 176-231 (Directo al diagnóstico en radiología)

Wacker F. Extremidades. In: Wolf KJ, Grozdanovic Z, Albrecht T, Heidenreich JO, Schilling A, Wacker F[Hrsg.]: Diagnóstico por la imagen del sistema vascular: [¡directo al diagnóstico!]. Buenos Aires u.a.: Ed. Med. Panamericana, 2011. S. 254-283 (Directo al diagnóstico en radiología)

Wacker F. Rinones. In: Wolf KJ, Grozdanovic Z, Albrecht T, Heidenreich JO, Schilling A, Wacker F[Hrsg.]: Diagnóstico por la imagen del sistema vascular: [¡directo al diagnóstico!]. Buenos Aires u.a.: Ed. Med. Panamericana, 2011. S. 232-253 (Directo al diagnóstico en radiología)

Herausgeberschaften

Wolf KJ, Grozdanovic Z, Albrecht T, Heidenreich JO, Schilling A, Wacker F[Hrsg.]: Diagnóstico por la imagen del sistema vascular: [¡directo al diagnóstico!]. Buenos Aires u.a.: Ed. Med. Panamericana, 2011. S. 295 S. (Directo al diagnóstico en radiología)

Wolf KJ, Grozdanovic Z, Albrecht T, Heidenreich JO, Schilling A, Wacker F[Hrsg.]: Direct Diagnosis in Radiology: Vascular Imaging [japan.]. Tokio: Medical Science International, 2011. (Know! Series highlights the diagnostic imaging; 11)

Abstracts

2011 wurden 12 Abstracts publiziert.

Promotionen

Kiene, Tilman (Dr. med.): CT-basierte Lebervolumetrie im Tiermodell: Bedeutung für die klinische Volumetrie im Rahmen der Leberlebendspende.

Wissenschaftspreise

Hüper, Katja (Dr. med.): MRT Diffusionstensor (DTI)- und BOLD-Bildgebung zur Beurteilung der diabetischen Nephropathie im Rattenmodell Wissenschaftsposter WI-PO 5, Thema experimentelle Radiologie.

von Falck, Christian (Dr. med.): „Artefakte und Fallstricke der F-18 FDG PET/CT - Was jeder Radiologe wissen sollte" Fortbildungsposter FO-PO 18, Thema: Molekulare Bildgebung.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Hüper, Katja (Dr. med.): Research Fellow Tätigkeit über 6 Monate an der Johns-Hopkins-Universität, USA, Baltimore.

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/kliniken/strahlentherapie/

Forschungsprofil

- Grundlagen-orientierte Forschung auf dem Gebiet der molekulargenetischen Aspekte und genetischen Veränderungen bei der Strahlentherapie des Mammakarzinoms und des Prostatakarzinoms.
- Klinisch-relevante Aspekte einer genetisch gesteigerten Strahlensensibilität.
- Grundlagen-orientierte Forschung zur Strahlentherapie als geeignete Methode zur Vorbereitung einer suffizienten Leberzelltransplantation
- Untersuchungen zur Neurokognitiven Funktion, Befindlichkeit und Lebensqualität sowie mikrostruktureller Veränderungen in der MR-Bildgebung während und nach Radiotherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen
- Strahlentherapie von Kindern im Rahmen von multizentrischen Studienkonzepten mit Entwicklung spezieller Bestrahlungstechniken.
- Dokumentation und Auswertung der Strahlentherapie bei Kindern im Rahmen des Registers zur Erfassung von Spätfolgen nach Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter
- Bildgeführte Hochpräzisions-Strahlentherapie im Gehirn und am Körperstamm.
- Strahlenchemotherapie bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren - Optimierung der Behandlungskonzepte
- 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 Tumortherapie gewährleisten.

Forschungsprojekte

Optimierung strahlentherapeutischer Konzepte durch Erfassung und Auswertung der neukognitiven Funktion und Messung mikrostruktureller Veränderungen bei Patienten mit Hirnmetastasen - Ein interdisziplinäres Forschungsvorhaben der Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie, dem Institut für Neuroradiologie und der Medizinischen Psychologie der MH Hannover sowie der Medizinischen Psychologie des UKE Hamburg

Bei Patienten mit Hirnmetastasen solider Tumoren beträgt die mediane Überlebenszeit ohne Behandlung 1-2 Monate, mit Ganzhirnbestrahlung (whole-brain radiation therapy, WBRT) bis zu 10 Monaten. Die WBRT stellt die häufigste Therapie für die Behandlung von Hirnmetastasen dar, wobei die Fraktionierung prognoseabhängig variiert wird. In den vergangenen 15 Jahren setzte sich vermehrt bei einzelnen Hirnmetastasen die fokale Behandlung mit chirurgischer Resektion und/ oder hypofraktionierter stereotaktischer Bestrahlung mit dem Ergebnis eines verbesserten Überlebens durch. Aufgrund der Entwicklung neuer onkologischer Behandlungsstrategien leben Patienten mit soliden Tumoren länger. Der Überlebenszeitraum, in dem Hirnmetastasen auftreten können, wird größer und Patienten müssen wiederholt wegen progredienten Hirnfiliae behandelt werden.

Somit wächst auch die Bedeutung negativer Auswirkungen strahlentherapeutischer Konzepte. Weitgehend ungeklärt ist, welche neurokognitiven Veränderungen die WBRT nach sich zieht. Bei Patienten mit gutem Ansprechen auf die Radiotherapie zeigte sich eine verzögerte Verschlechterung der neuropsychologischen Funktionen, die im Bereich der exekutiven und der feinmotorischen Funktionen statistisch signifikant war. Eine negative Beeinflussung der verbalen Erinnerung zeigte sich bei Patienten, die sowohl therapeutisch bei nachgewiesenen Hirnmetastasen als auch prophylaktisch zur Vermeidung einer zerebralen Metastasierung bei soliden Tumoren am Ganzhirn bestrahlt wurden. Dieser Effekt scheint jedoch mehr vom prätherapeutischen kognitiven Status als durch die WBRT selbst beeinflusst zu sein.

Durch eine gezielte fokale Bestrahlung kann die Beeinträchtigung der zerebralen Leistung durch eine Radiatio möglicherweise vermindert werden. In einer Pilotstudie zur Untersuchung der neurokognitiven Funktion wurden Patienten mit 1-3 Hirnmetastasen stereotaktisch bestrahlt. Obwohl zwei Drittel der Patienten vor Beginn der Strahlentherapie bereits eine Beeinträchtigung der neurokognitiven Funktion zeigten, konnte bei der Mehrheit der langzeitüberlebenden Patienten ein stabiles oder verbessertes Lern- bzw. Erinnerungsvermögen, sowie eine verbesserte Exekutivfunktionen und Feinmotorik nachgewiesen werden.

Im engen Zusammenhang mit der neurokognitiven Funktion steht die Lebensqualität (LQ), die in der meist palliativen Situation einen hohen Stellenwert einnimmt. LQ-Daten können zusätzlich prognostischen Charakter tragen, wie eigene Untersuchungen bei Patienten mit Hirnmetastasen bestätigten.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) als unverzichtbare Basisuntersuchung bei Hirnmetastasen ist ein wichtiges nicht-invasives Werkzeug bei der wissenschaftlichen Erforschung des ZNS und dient routinemäßig zur Detektion von Läsionen im menschlichen Gehirn. Viele neuropsychologische Defizite lassen sich jedoch nicht mit makroskopischen Läsionen in Beziehung setzen, was auf mögliche mikrostrukturelle zerebrale Veränderungen hindeutet. Mit neu etablierten quantitativen MR-Verfahren wurden mikrostrukturelle Anomalien in scheinbar normalem Hirngewebe festgestellt. Welche mikrostrukturellen Veränderungen des Gehirns nach einer Bestrahlung von Hirngewebe auftreten, ist bisher wenig erforscht. In MR-spektroskopischen Untersuchungen bei Glioblastompatienten zeigten sich verzögerte radiogene Effekte der weißen Hirnsubstanz mit metabolischen Veränderungen.

Das Forschungsprogramm umfasst nun prospektive Untersuchungen zur kognitiven Selbsteinschätzung, zur Erfassung von Ängsten und Depressionen und zur Lebensqualität von Patienten vor und nach Strahlentherapie von Hirnmetastasen. Weiterhin wurden prospektive quantitative Bestimmungen Strahlentherapie-induzierter mikrostruktureller Veränderungen im Hirngewebe bei Tumorpatienten mit Hilfe neuer MRT-Verfahren durchgeführt und Behandlungs- und Überlebensparameter von Patienten mit hypofraktionierter stereotaktischer Bestrahlung bei Hirnmetastasen ausgewertet. Angestrebt wird die Entwicklung individualisierter Therapiestrategien zur Verbesserung der Tumorkontrolle und der Lebensqualität der Patienten.

■ Projektleitung: Steinmann, Diana (Dr. Dr.), Bremer, Michael (Prof., Dr.); Kooperationspartner: Lanfermann, Heinrich (Prof. Dr.), Ding, Xiaoqi (PD Dr. Dr.), Institut für Neuroradiologie, Ernst, Gundula (Dr.) Medizinische Psychologie MHH und Scherwath, Angela (Dr.) Medizinische Psychologie, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg

Weitere Forschungsprojekte

Einfluß genetischer Veränderungen auf den weiteren Krankheitsverlauf von Pat. mit Prostatakarzinom

■ Projektleitung: Meyer, A. (PD 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

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

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

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., Inst. für Immunmorphologie, Meier, M. (Dr.), Kardiologie und Angiologie; Förderung: DFG

Intraoperative Teilbrustbestahlung beim lokalbegrenzten niedrig-Risiko Mammakarzinom mittels Intrabeam

■ Projektleitung: Bremer, M. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Park-Simon, T. (Prof. Dr.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe; Förderung: Claudia-von-Schilling-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

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.); Kooperationspartner: Phase III-Multicenter-Studie; Förderung: Wirtschaft

Einfluß von Bisphosphonaten und Bestrahlung auf Zelllinien vom Mamma- und Kopf-Hals-Karzinom

■ Projektleitung: Meyer, A. PD Dr.); Kooperationspartner: Eckardt, A. (Prod. Dr. Dr.), Dörk-Bousset T. (Dr.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Hypofraktionierte bildgeführte Hochpräzisionsbestrahlung intrazerebral

■ Projektleitung: Bremer, M. (Prof. Dr.); Steinmann, D. (Dr. Dr.); Kooperationspartner: Nakamura, M. (PD Dr.), Klinik für Neurochirurgie

Hypofraktionierte bildgeführte Hochpräzisionsbestrahlung am Körperstamm

■ Projektleitung: Bremer, M. (Prof. Dr.); Meyer, A. (PD Dr.), Janssen, S. (Dr.); Kooperationspartner: Golpon, H. (Dr.), Klinik für Pneumologie

Untersuchung der strahlenbiologischen Eigenschaften der intraoperativen Bestrahlung mit niedrigenergetischen 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

Originalpublikationen

Beesley J, Pickett HA, Johnatty SE, Dunning AM, Chen X, Li J, Michailidou K, Lu Y, Rider DN, Palmieri RT, Stutz MD, Lambrechts D, Despierre E, Lambrechts S, Vergote I, Chang-Claude J, Nickels S, Vrieling A, Flesch-Janys D, Wang-Gohrke S, Eilber U, Bogdanova N, Antonenkova N, Runnebaum IB, Dork T, Goodman MT, Lurie G, Wilkens LR, Matsuno RK, Kiemeney LA, Aben KK, Marees T, Massuger LF, Fridley BL, Vierkant RA, Bandera EV, Olson SH, Orlow I, Rodriguez-Rodriguez L, Cook LS, Le ND, Brooks-Wilson A, Kelemen LE, Campbell I, Gayther SA, Ramus SJ, Gentry-Maharaj A, Menon U, Ahmed S, Baynes C, Pharoah PD, Investigators K, Australian Ovarian Cancer Study Group, ABCTB Investigators, Muir K, Lophatananon A, Chaiwerawattana A, Wiangnon S, Macgregor S, Easton DF, Reddel RR, Goode EL, Chenevix-Trench G, on behalf of the Ovarian Cancer Association Consortium. Functional Polymorphisms in the TERT Promoter Are Associated with Risk of Serous Epithelial Ovarian and Breast Cancers. PLoS One; 2011;6(9):e24987

Broeks A, Schmidt MK, Sherman ME, Couch FJ, Hopper JL, Dite GS, Apicella C, Smith LD, Hammet F, Southey MC, Van 't Veer LJ, de Groot R, Smit VT, Fasching PA, Beckmann MW, Jud S, Ekici AB, Hartmann A, Hein A, Schulz-Wendtland R, Burwinkel B, Marme F, Schneeweiss A, Sinn HP, Sohn C, Tchatchou S, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Flyger H, Orsted DD, Kaur-Knudsen D, Milne RL, Perez JI, Zamora P, Rodriguez PM, Benitez J, Brauch H, Justenhoven C, Ko YD, Hamann U, Fischer HP, Bruning T, Pesch B, Chang-Claude J, Wang-Gohrke S, Bremer M, Karstens JH, Hillemanns P, Dork T, Nevanlinna HA, Heikkinen T, Heikkila P, Blomqvist C, Aittomaki K, Aaltonen K, Lindblom A, Margolin S, Mannerma A, Kosma VM, Kauppinen JM, Kataja V, Auvinen P, Eskelinen M, Soini Y, Chenevix-Trench G, Spurdle AB, Beesley J, Chen X, Holland H, Lambrechts D, Claes B, Vandorpe T, Neven P, Wildiers H, Flesch-Janys D, Hein R, Loning T, Kosel M, Fredericksen ZS, Wang X, Giles GG, Baglietto L, Severi G, McLean C, Haiman CA, Henderson BE, Le Marchand L, Kolonel LN, Alnaes GG, Kristensen V, Borresen-Dale AL, Hunter DJ, Hankinson SE, Andrulis IL, Mulligan AM, O'Malley FP, Devilee P, Huijts P, Tollenaar RA, van Asperen CJ, Seynaeve C, Chanock SJ, Lissowska J, Brinton L, Peplonska B, Figueroa J, Yang XR, Hooning MJ, Hollestelle A, Oldenburg RA, Jager A, Kriege M, Ozturk B, van Leenders GJ, Hall P, Czene K, Humphreys K, Liu J, Cox A, Connley D, Cramp HE, Cross SS, Balasubramanian SP, Reed MW, Dunning AM, Easton DF, Humphreys MK, Caldas C, Lubinski J, Jakubowska A, Huzarski T, Byrski T, Cybulski C, Gorski B, Gronwald J, Brennan P, Sangrajrang S, Gaborieau V, Shen CY, Hsiung CN, Yu JC, Chen ST, Hsu GC, Hou MF, Huang CS, Anton-Culver H, Ziogas A, Pharoah PD, Garcia-Closas M. Low penetrance breast cancer susceptibility loci are associated with specific breast tumor subtypes: Findings from the Breast Cancer Association Consortium. Hum Mol Genet; 2011;20(16):3289-3303

Büntzel J, Büntzel H, Micke O, Kisters K, Bruns F, Glatzel M, Mücke R, Schönekaes KG, Schäfer U. Complementary and alternative medicine (CAM) use in terminally ill patients. Trace Elements and Electrolytes; 2011;28(1):49-51

Büntzel J, Micke O, Kisters K, Bruns F, Glatzel M, Schönekaes K, Kundt G, Schäfer U, Mücke R. Selenium substitution during radiotherapy of solid tumors. Trace Elements and Electrolytes; 2011;28(2):101-104

Essig H, Rana M, Meyer A, Eckardt AM, Kokemueller H, von See C, Lindhorst D, Tavassol F, Ruecker M, Gellrich NC. Virtual 3D tumor marking - exact intraoperative coordinate mapping improve post-operative radiotherapy. Radiat Oncol; 2011;6(1):159

Figueroa JD, Garcia-Closas M, Humphreys M, Platte R, Hopper JL, Southey MC, Apicella C, Hammet F, Schmidt MK, Broeks A, Tollenaar RA, Van 't Veer LJ, Fasching PA, Beckmann MW, Ekici AB, Strick R, Peto J, Dos Santos Silva I, Fletcher O, Johnson N, Sawyer E, Tomlinson I, Kerin M, Burwinkel B, Marme F, Schneeweiss A, Sohn C, Bojesen S, Flyger H, Nordestgaard BG, Benitez J, Milne R, Arias JI, Zamora MP, Brenner H, Muller H, Arndt V, Rahman N, Turnbull C, Seal S, Renwick A, Brauch H, Justenhoven C, Bruningv T, The GENICA network, Chang-Claude J, Hein R, Wang-Gohrke S, Dork T, Schurmann P, Bremer M, Hillemanns P, Nevanlinna H, Heikkinen T, Aittomaki K, Blomqvist C, Bogdanova N, Antonenkovav N, Rogov Y, Karstens JH, Bermisheva M, Prokofyeva D, Gancev SH, Khusnutdinova E, Lindblom A, Margolin S, Chenevix-Trench G, Beesley J, Chen X, kConFab AOCS Management Group, Mannermaa A, Kosma VM, Soini Y, Kataja V, Lambrechts D, Yesilyurt BT, Chrisiaens MR, Peeters S, Radice P, Peterlongo P, Manoukian S, Barile M, Couch F, Lee AM, Diasio R, Wang X, Giles GG, Severi G, Baglietto L, Maclean C, Offit K, Robson M, Joseph V, Gaudet M, John EM, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Andrulis I, Knight JA, Mulligan AM, O'Malley FP, Brinton L, Sherman M, Lissowska J, Chanock S, Hooning M, Martens JW, van den Ouweland AM, Collee JM, Hall P, Czene K, Cox A, Brock IW, Reed MW, Cross SS, Pharoah P, Dunning AM, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Ahn SH, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska K, Durda K, Sangrajrang S, Gaborieau V, Brennan P, McKay J, Shen CY, Ding SL, Hsu HM, Yu JC, Anton-Culver H, Ziogas A, Ashworth A, Swerdlow A, Jones M, Orr N, Trentham-Dietz A, Egan K, Newcomb P, Titus-Ernstoff L, Easton D, Spurdle AB. Associations of common variants at 1p11.2 and 14q24.1 (RAD51L1) with breast cancer risk and heterogeneity by tumor subtype: Findings from the Breast Cancer Association Consortium. Hum Mol Genet; 2011;20(13):4693-4706

Fraunholz I, Rabeneck D, Gerstein J, Jäck K, Haberl A, Weiss C, Rödel C. Concurrent chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and mitomycin C for anal carcinoma: are there differences between HIV-positive and HIV-negative patients in the era of highly active antiretroviral therapy? Radiother Oncol; 2011;98(1):99-104

Gatei M, Jakob B, Chen P, Kijas AW, Becherel OJ, Gueven N, Birrell G, Lee JH, Paull TT, Lerenthal Y, Fazry S, Taucher-Scholz G, Kalb R, Schindler D, Waltes R, Doerk T, Lavin MF. ATM-dependent phosphorylation of RAD50 regulates DNA repair and cell cycle control. J Biol Chem; 2011;286(36):31542-31556

Gerstein J, Franz K, Steinbach JP, Seifert V, Rödel C, Weiss C. Radiochemotherapie mit Temozolomid bei unselektionierten Patienten mit Glioblastom: Prognostische Faktoren und Überleben im Rahmen einer monoinstitutionellen Serie. Strahlenther Onkol; 2011;187(11):722-728

Kote-Jarai Z, Olama AA, Giles GG, Severi G, Schleutker J, Weischer M, Campa D, Riboli E, Key T, Gronberg H, Hunter DJ, Kraft P, Thun MJ, Ingles S, Chanock S, Albanes D, Hayes RB, Neal DE, Hamdy FC, Donovan JL, Pharoah P, Schumacher F, Henderson BE, Stanford JL, Ostrander EA, Sorensen KD, Dörk T, Andriole G, Dickinson JL, Cybulski C, Lubinski J, Spurdle A, Clements JA, Chambers S, Aitken J, Gardiner RA, Thibodeau SN, Schaid D, John EM, Maier C, Vogel W, Cooney KA, Park JY, Cannon-Albright L, Brenner H, Habuchi T, Zhang HW, Lu YJ, Kaneva R, Muir K, Benlloch S, Leongamornlert DA, Saunders EJ, Tymrakiewicz M, Mahmud N, Guy M, O'Brien LT, Wilkinson RA, Hall AL, Sawyer EJ, Dadaev T, Morrison J, Dearnaley DP, Horwich A, Huddart RA, Khoo VS, Parker CC, Van As N, Woodhouse CJ, Thompson A, Christmas T, Ogden C, Cooper CS, Lophatonanon A, Southey MC, Hopper JL, English DR, Wahlfors T, Tammela TL, Klarskov P, Nordestgaard BG, Roder MA, Tybjaerg-Hansen A, Bojesen SE, Travis R, Canzian F, Kaaks R, Wiklund F, Aly M, Lindstrom S, Diver WR, Gapstur S, Stern MC, Corral R, Virtamo J, Cox A, Haiman CA, Le Marchand L, Fitzgerald L, Kolb S, Kwon EM, Karyadi DM, Orntoft TF, Borre M, Meyer A, Serth J, Yeager M, Berndt SI, Marthick JR, Patterson B, Wokolorczyk D, Batra J, Lose F, McDonnell SK, Joshi AD, Shahabi A, Rinckleb AE, Ray A, Sellers TA, Lin HY, Stephenson RA, Farnham J, Muller H, Rothenbacher D, Tsuchiya N, Narita S, Cao GW, Slavov C, Mitev V, The UK Genetic Prostate Cancer Study Collaborators/ British Association of Urological Surgeons' Section of Oncology, The UK ProtecT Study Collaborators The Australian Prostate Cancer BioResource, The PRACTICAL Consortium, Easton DF, Eeles RA. Seven prostate cancer susceptibility loci identified by a multi-stage genome-wide association study. Nat Genet; 2011;43(8):785-791

Kriz J, Micke O, Bruns F, Haverkamp U, Mucke R, Schäfer U, Seegenschmiedt H, Müller RP, Eich HT. Radiotherapy of splenomegaly: a palliative treatment option for a benign phenomenon in malignant diseases. Strahlenther Onkol; 2011;187(4):221-224

Landwehr R, Bogdanova NV, Antonenkova N, Meyer A, Bremer M, Park-Simon TW, Hillemanns P, Karstens JH, Schindler D, Dork T. Mutation analysis of the SLX4/FANCP gene in hereditary breast cancer. Breast Cancer Res Treat; 2011;130(3):1021-1028

Meyer A, Coinac I, Bogdanova N, Dubrowinskaja N, Turmanov N, Haubold S, Schurmann P, Imkamp F, von Klot C, Merseburger AS, Machtens S, Bremer M, Hillemanns P, Kuczyk MA, Karstens JH, Serth J, Dörk T. Apoptosis gene polymorphisms and risk of prostate cancer: A hospital-based study of German patients treated with brachytherapy. Urol Oncol; 2011;DOI: 10.1016/j.urolonc.2010.09.011

Milne RL, Goode EL, Garcia-Closas M, Couch FJ, Severi G, Hein R, Fredericksen Z, Malats N, Zamora MP, Ignacio Arias Perez J, Benitez J, Dörk T, Schurmann P, Karstens JH, Hillemanns P, Cox A, Brock IW, Elliott G, Cross SS, Seal S, Turnbull C, Renwick A, Rahman N, Shen CY, Yu JC, Huang CS, Hou MF, Nordestgaard BG, Bojesen SE, Lanng C, Grenaker Alnaes G, Kristensen V, Borresen-Dale AL, Hopper JL, Dite GS, Apicella C, Southey MC, Lambrechts D, Yesilyurt BT, Floris G, Leunen K, Sangrajrang S, Gaborieau V, Brennan P, McKay J, Chang-Claude J, Wang-Gohrke S, Radice P, Peterlongo P, Manoukian S, Barile M, Giles GG, Baglietto L, John EM, Miron A, Chanock SJ, Lissowska J, Sherman ME, Figueroa JD, Bogdanova NV, Antonenkova NN, Zalutsky IV, Rogov YI, Fasching PA, Bayer CM, Ekici AB, Beckmann MW, Brenner H, Muller H, Arndt V, Stegmaier C, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Mulligan AM, Mannermaa

A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Meindl A, Heil J, Bartram CR, Schmutzler RK, Thomas GD, Hoover RN, Fletcher O, Gibson LJ, Dos Santos Silva I, Peto J, Nickels S, Flesch-Janys D, Anton-Culver H, Ziogas A, Sawyer E, Tomlinson I, Kerin M, Miller N, Schmidt MK, Broeks A, Vant Veer LJ, Tollenaar RA, Pharoah PD, Dunning AM, Pooley KA, Marmee F, Schneeweiss A, Sohn C, Burwinkel B, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska K, Durda K, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Ahn SH, Hunter DJ, Hankinson SE, Kraft P, Lindstrom S, Chen X, Beesley J, Hamann U, Harth V, Justenhoven C, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Hooning M, Hollestelle A, Oldenburg RA, Tilanus-Linthorst M, Khusnutdinova E, Bermisheva M, Prokofieva D, Farahtdinova A, Olson JE, Wang X, Humphreys MK, Wang Q, Chenevix-Trench G, Easton DF. Confirmation of 5p12 as a susceptibility locus for progesterone-receptor-positive, lower grade breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev; 2011;20(10):2222-2231

Rades D, Douglas S, Huttenlocher S, Rudat V, Veninga T, Stalpers LJ, Basic H, Karstens JH, Hoskin PJ, Adamietz IA, Schild SE. Validation of a score predicting post-treatment ambulatory status after radiotherapy for metastatic spinal cord compression. Int J Radiat Oncol Biol Phys; 2011;79(5):1503-1506

Rades D, Freundt K, Meyners T, Bajrovic A, Basic H, Karstens JH, Adamietz IA, Wildfang I, Rudat V, Schild SE, Dunst J. Dose escalation for metastatic spinal cord compression in patients with relatively radioresistant tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys; 2011;80(5):1492-1497

Rades D, Huttenlocher S, Bajrovic A, Karstens JH, Adamietz IA, Kazic N, Rudat V, Schild SE. Surgery followed by radiotherapy versus radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression from unfavorable tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys; 2011;81(5):e861-8

Rades D, Panzner A, Rudat V, Karstens JH, Schild SE. Dosiseskalation bei der Strahlentherapie metastatisch bedingter Rückenmarkkompression (MSCC) bei Patienten mit vergleichsweise guter Überlebensprognose. Strahlenther Onkol; 2011;187(11):729-735

Stevens KN, Garcia-Closas M, Fredericksen Z, Kosel M, Pankratz VS, Hopper JL, Dite GS, Apicella C, Southey MC, Schmidt MK, Broeks A, Van 't Veer LJ, Tollenaar RA, Fasching PA, Beckmann MW, Hein A, Ekici AB, Johnson N, Peto J, Dos Santos Silva I, Gibson L, Sawyer E, Tomlinson I, Kerin MJ, Chanock S, Lissowska J, Hunter DJ, Hoover RN, Thomas GD, Milne RL, Perez JA, Gonzalez-Neira A, Benitez J, Burwinkel B, Meindl A, Schmutzler RK, Bartrar CR, Hamann U, Ko YD, Bruning T, Chang-Claude J, Hein R, Wang-Gohrke S, Dörk T, Schürmann P, Bremer M, Hillemanns P, Bogdanova N, Zalutsky JV, Rogov YI, Antonenkova N, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen J, Chenevix-Trench G, Chen X, Peterlongo P, Bonanni B, Bernard L, Manoukian S, Wang X, Cerhan J, Vachon CM, Olson J, Giles GG, Baglietto L, McLean CA, Severi G, John EM, Miron A, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Andrulis I, Knight JA, Glendon G, Mulligan AM, Cox A, Brock IW, Elliott G, Cross SS, Pharoah PP, Dunning AM, Pooley KA, Humphreys MK, Wang J, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Sangrajrang S, Gabrieau V, Brennan P, McKay J, Anton-Culver H, Ziogas A, Couch FJ, Easton DF. Evaluation of variation in the phosphoinositide-3-kinase catalytic subunit alpha oncogene and breast cancer risk. Br J Cancer; 2011;105(12):1934-1939

Wieland I, Wermes C, Eifrig B, Holstein K, Pollmann H, Siegmund B, Eberl W, Kemkes-Matthes B, Bidlingmaier C, Kurnik K, Lischetzki G, Nimtz-Talaska A, Eisert R, Bogdanova N, Doerk T, Sykora KW. Inhibitor-Immunology-Study: Evaluation of inhibitor development in haemophilia B. Hämostaseologie; 2011;31(Suppl.1):S57-S60

Abstracts

2011 wurden 28 Abstracts publiziert.

Promotionen

Baumgartner, Michael (Dr. med.): Re-Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren: Einfluss der Gesamtdosis auf das Therapie-Ergebnis.

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. Frank Bengel

Tel.: 0511/532-2577 • E-Mail: bengel.frank@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/252.html

Forschungsprofil

Nach dem Wechsel des Klinikdirektors im Januar 2011 wird das Forschungsprofil der Klinik für Nuklearmedizin neu ausgerichtet. Im Zentrum bleibt die molekulare Bildgebung und deren Rolle bei der Aufdeckung pathogenetischer Mechanismen, bei der Identifizierung und Optimierung von innovativen Therapiemechanismen, aber auch bei der funktions-orientierten Diagnostik und der individualisierten Therapieentscheidung in der klinischen Praxis. Die aktuellen und zukünftigen Forschungsaktivitäten der Klinik werden an einem translationalen Gesamtkonzept ausgerichtet, das auf vier eng ineinander greifenden, aufeinander aufbauenden Stufen basiert:

- Grundlage ist die Entwicklung / Produktion radioaktiver Marker für die molekulare Bildgebung und Therapie (Radiochemie/Radiopharmazie). Die bestehenden Resourcen werden erweitert und bis Ende 2013 um ein GMP-gerechtes PET-Heisslabor ergänzt. Zukünftige Forschungsaktivitäten in der Tracerentwicklung werden durch die Berufung einer W2-Professur 2012 definiert werden.
- Nächste Stufe ist die praktische Anwendung der Bildgebungsmarker in präklinischen Modellen. Mitte 2012 wird ein entsprechendes Labor fertiggestellt, in dem über Forschungs-Grossgeräteanträge gesicherte PET und SPECT-Kameras für die Kleintierbildgebung zur Verfügung stehen werden. Forschungsschwerpunkte werden neben der Erprobung neuer Tracer auch auf Zell-Tracking und dem Studium von Organbiologie und neuen Therapien liegen.
- Auf erfolgreicher präklinischer Anwendung baut die Anwendung in klinischer Forschung als nächste Stufe auf. Ziel ist dabei, innovative Bildgebungsansätze über klinische Studien hin zu einer breiten Anwendung in der Routine zu führen. Es stehen zum Einen die klinischen Resourcen der Nuklearmedizin zur Verfügung, sollen zum Anderen aber auch neue Wege über das entstehende Clinical Research Center (CRC) Hannover genutzt werden. Schwerpunkte werden auf der klinischen Einführung neuer Imaging-Biomarker, aber auch auf der Etablierung bereits exisiterender Marker zur individuellen Führung neuer Therapieansätze liegen.
- Die letzte Stufe stellt schliesslich die Anwendung in der klinischen Praxis dar. Ein neues PET-Zentrum, eine neue Radionuklid-Therapiestation und neue Gammakameras werden ab Ende 2012 zur Verfügung stehen. Schwerpunkte werden dann in der Anwendungsforschung liegen, um prognostischen Wert und Kosteneffizienz angewendeter klinisch-nuklearmedizinischer Techniken zu untermauern.

Eigene Forschungsschwerpunkte der Klinik sind im Wesentlichen auf eine Weiterentwicklung von Technik, Methodik und Anwendung der molekularen Bildgebung (und Therapie) ausgelegt, mit Fokus auf onkologischen, kardiovaskulären und neuropsychiatrischen Anwendungen. Darüber hinaus versteht sich die Nuklearmedizin jedoch auch als querschnittsorientierter Partner für ein breites Spektrum an Kollaborationsinteressierten, auf allen Stufen des translationalen Gesamtkonzeptes.

Forschungsprojekte

Molekulare Bildgebung der Pathogenese von Funktionsstörungen des ZNS bei Lebererkrankungen

Schwere chronische Lebererkrankungen können bekanntermaßen zu einer massiven Beeinträchtigung der Hirnfunktion führen (hepatische Enzephalopathie). Wenig geklärt ist jedoch, in welchem Umfang auch bei leichter verlaufenden Lebererkrankungen Hirnfunktionsstörungen entstehen können und welche pathogenetischen Mechanismen zugrunde

liegen. Klinisch werden zum Teil subtile, aber unspezifische Symptome wie Störungen der Bewegungsfähigkeit, Kognition bzw. Gemütslage beobachtet. Die hier vorgestellte Projektgruppe hat zum Ziel, durch den Einsatz hochspezifischer molekularer Bildgebungstechniken nicht nur genauere Einblicke in die Entstehungsmechanismen von zentralnervösen Funktionsstörungen bei Lebererkrankungen zu gewinnen. Es sollen gleichzeitig Grundlagen für eine zukünftige Früherkennung, präventive Maßnahmen bzw. neue Therapieansätze erarbeitet werden.

In der Projektgruppe arbeiten Bildgebungsexperten und klinische Forscher seit Jahren erfolgreich und eng interdisziplinär zusammen. Zur Anwedung kommen nichtinvasive emissionstomographische Techniken wie SPECT und PET-CT, mit einem breiten Spektrum radioaktiv markierter molekularer Marker der Neurobiologie. Analysiert werden insbesondere Veränderungen der:

- Regionalen neuronalen Aktivität (Glukoseumsatz, gemessen mit F-18 Deoxyglukose),
- Durchlässigkeit der Bluthirnschranke für leberabhängige toxische Substanzen (gemessen mit N-13 Ammoniak),
- Unversehrtheit / Funktion von Neurotransmissionsstrukturen (gemessen mit verschiedenen Markern des serotonergen oder dopaminergen Systems),
- Aktivität von Entzündungszellen im Gehirn (Mikroglia-Aktivierung, gemessen mit C-11 PK11195).

In der Vergangenheit konnte durch die Projektgruppe bereits gezeigt werden:

1.) Bei Patienten mit früher hepatischer Enzephalopathie finden sich als Korrelat für eine klinische Bradykinesie Reduktionen des Ruhe-Glukoseumsatzes in für die Bewegungsinitiierung relevanten Hirnregionen (in Cingulum und frontalem Cortex).

2.) Bei Patienten mit Hepatitis C Virus (HCV) Infektion sowie chronischer Fatigue und kognitiven Einschränkungen zeigen sich im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen und korrespondierend zu neuropsychologischen Defiziten Einschränkungen der Serotonin- und Dopamintransporterfunktion. Dies passt zur bekannten Relevanz des Serotoninsystems für Störungen der Gemütslage und deren Therapie sowie der Bedeutung von Dopamin speziell für Aufmerksamkeits-, Merk- und andere kognitive Funktionen.

3.) In einer quantitativen Studie zur Permeabilität der Bluthirnschranke für Ammoniak bei Patienten mit Leberfibrose zeigte sich kein Unterschied zu gesunden Kontrollpersonen. Dies spricht gegen den präventiven Effekt einer Ammoniak senkenden Therapie vor Manifestation eine Leberzirrhose hinsichtlich einer Hepatischen Enzephalopathie.

Aktuelle Arbeiten im Jahr 2011 fokussierten weiter auf Untersuchungen zur Pathogenese von Störungen der Hirnfunktion bei Patienten mit HCV Infektion. Dabei wurden im Wesentlichen zwei Ansätze verfolgt:

1.) Um die zugrundeliegenden biochemischen Mechanismen von neuropsychiatrischen Symptomen bei HCV Infektion genauer zu durchleuchten, wurde eine Gruppe von Patientinnen untersucht (n=15), die knapp 30 Jahre zuvor im Rahmen einer anti-D Rhesusprophylaxe iatrogen in der früheren DDR mit HCV infiziert worden waren (J Cereb Blood Flow Metab. 2011;31:2199-208). Mittels FDG PET wurde der Glukosestoffwechsel, mittels I-123-ß-CIT SPECT die striatale Dopamintransporterfunktion erfasst. Zum Zeitpunkt der Hirnbildgebung lag bei keiner Patientin eine Leberzirrhose oder schwere Leberfibrose vor. Es wurden signifikante Zusammenhänge zwischen kortikalem Metabolismus und neuropsychologischen Testresultaten gefunden. So fand sich eine positive Korrelation zwischen der Performance in einem Wortgedächtnistest (Luria) und dem Glukosemetabolismus insbesondere im cingulären und temporalen Cortex, also Hirnregionen deren Involvierung in Gedächtnisfunktionen bekannt ist. Die Korrelation der striatalen Dopamintransporterfunktion zum Metabolismus ergab einen positiven Zusammenhang für mehreren Hirnregionen in denen das Dopamin-system eine Rolle spielt - insbesondere den frontalen Cortex, dessen Aktivität

durch mesotelencephaler dopaminerger Projektionen moduliert wird, den präfrontalen Cortex in dem dopaminerge Neurone für das Arbeitsgedächtnis und ausführende Funktionen relevant sind und den parietalen Cortex wo dies für Orientierungsreaktionen der Fall ist (Abbildung 1). Durch die elegante Kombination molekularer Bildgebungstechniken legt diese Studie somit nahe, dass das mitbetroffene dopaminerge System bei HCV Infektion bei der Entstehung von kognitiven Schwächen beteiligt ist.

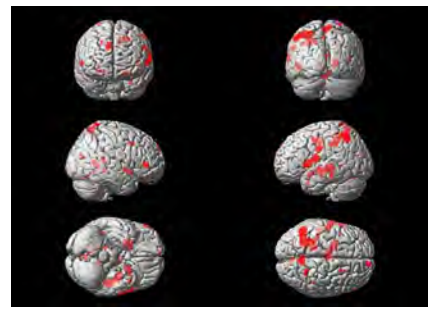


Abb. 1: Zur Einschränkung der striatalen Dopamintransporterfunktion korrelierender Hypometabolismus in multiplen Hirnregionen bei Patienten mit HCV Infektion und kognitiven Störungen. In rot dargestellt sind hypometabole Hirnregionen des HCV Kollektivs, projiziert auf ein normiertes 3D MR-Oberflächenbild.

2.) Darüber hinaus wurden in einem zweiten Projekt HCV-infizierte Patienten hinsichtlich neuro-inflammatorischer Veränderungen untersucht. Ziel war hier, ein objektives Korrelat der entzündlichen / immunologischen Beteiligung des ZNS bei HCV Infektion zu sichern und einen möglichen Zusammenhang mit dem Ausmaß der Hirnfunktionsstörung darzustellen. In diese Untersuchungen eingeschlossen wurden HCV-infizierte Patienten mit (i) leichter Lebererkrankung, (ii) schwerer Lebererkrankung und Listung zur Lebertransplantation, sowie als Referenz (iii) Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose sowie (iv) gesunde Kontrollpersonen.

Die Studien zeigten bei Gruppe (ii) eine multilokuläre Mikrogliaaktivierung im cerebralen Cortex im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (Abbildung 2), welche bei Gruppe (iii) nicht nachweisbar war. In Gruppe (i) fand sich für Patienten mit günstigem Immunstatus (i.e. ohne Virusnachweis im Blut bzw. nach Interferontherapie) eine erhöhte Mikrogliaaktivierung im frontalen Cortex im Vergleich zu Kontrollpersonen (Abbildung 3), sowie für das Cerebellum eine Assoziation der gesteigerten Mikrogliaaktivität mit einer verbesserten Lebensqualität gemessen mit dem Short form 36 Test. Die Studie belegt somit, dass es infolge einer HCV Infektion zu einer Mikrogliaaktivierung kommt, die sich - zumindest in frühen Stadien - auch im Sinne eines Funktionserhalts auswirken kann. Weitere Untersuchungen sollen zeigen, inwiefern diese Beobachtung für neue Therapieansätze genutzt werden kann, und ob die Veränderungen- insbesondere im Verlauf bei HCV-infizierten Patienten nach Transplantation - reversibel sind.

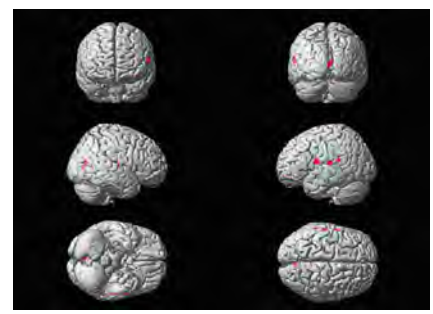


Abb. 2: Mikrogliaaktivierung bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung auf dem Boden einer HCV Infektion im Vergleich zum Normkollektiv. In rot dargestellt sind Areale mit gesteigerter C-11 PK11195 Bindung des HCV Kollektivs, projiziert auf ein normiertes 3D MR-Oberflächenbild.

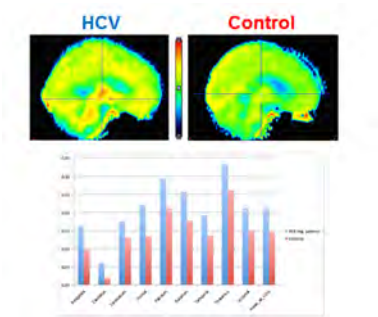


Abb. 3: Gesteigerte Mikrogliaaktivierung bei HCV-Patienten mit günstigem Immunstatus (PCR negativ bzw. nach Interferrontherapie) im Vergleich zu Kontrollpersonen. Dargestellt sind parametrische PET-Bilder der kortikalen C-11 PK11195 Aufnahme (oben), sowie ein Vergleich verschiedener Regionen im Balkendiagramm (unten).

Zusammenfassend stellen die Aktivitäten der Projektgruppe elegant dar, wie molekulare Bildgebung genutzt werden kann, um im klinischen Umfeld pathogenetische Zusammenhänge zwischen Erkrankungen verschiedener Organe (hier: Leber und ZNS) aufzudecken, um spezifische Korrelate der frühen Beteiligung weiterer Organe bei primär organspezifischen Erkrankungen zu identifizieren, und um die Grundlage für mögliche innovative präventive und therapeutische Ansätze zu bilden. Es ist mittelfristig nicht nur geplant, die spezifischen Aktivitäten dieser Projektgruppe fortzusetzen, sondern die Grundprinzipien auch auf weitere Projekte aus verwandten Bereichen zu übertragen.

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Meyer, Geerd-J. (Prof. Dr. rer. nat.), Bengel, Frank (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Weissenborn, K. (Prof. Dr. med.), Tryc, A. (Dr. med.), Goldbecker, A. (Dr. med.), Pflugrad, H. (Dr. med.), Afshar, K. (Cand. Med.), Klinik für Neurologie der MHH; Strassburg, C. (Prof. Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der MHH; Bark-Hock, H. (Dr. med.), Klinik für Viszeralchirurgie der MHH; Geworski, L. (Prof. Dr. hum. biol.), Wilke, F., Abteilung Medizinische Physik der MHH; Buchert, R. (Dr. rer. nat.), Klinik und Hochschulambulanz für Nuklearmedizin, Charité, Berlin; Boellaard, R. (Prof. Dr.), Department of Nuclear Medicine & PET Research, VU University Medical Centre, Amsterdam, NL; Taylor-Robinson, S. (Prof. Dr.), Liver Unit, Division of Medicine, Imperial College London, St. Mary's Hospital Campus, UK; Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Weitere Forschungsprojekte

Imaging of the Myocardial Microenvironment to Facilitate Stem Cell Engraftment

■ Projektleitung: Bengel, Frank (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Abraham, Roselle M (MD), Wahl, Richard L. (MD), Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA; Förderung: NIH/NHLBI (5 R01 HL092985-02)

Molecular Imaging of the Myocardium

■ Projektleitung: Bengel, Frank (Prof. Dr. med.); Förderung: EU FP7 PIRG08-GA-2010-276889

Entwicklung von Strategien zur molekularen Radiotherapie von Glioblastomen

■ Projektleitung: Meyer, Geerd-J. (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med), Nakamura, Makoto (PD Dr. med.), Schwabe, Kerstin (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik für Neurochirurgie der MHH; Petrich, Thorsten (Dr. med.), Klinik für Nuklearmedizin der MHH; Barbet, Jacques (Prof. Dr.), Inst. National de la Santé et de la Recherche Medicinale,Université Nantes, France; Mäcke, Helmut (Prof. Dr. rer. nat.), Universitätsspital Basel, Schweiz; Förderung: EU FP7 Health -F2-2004-201962 (TARCC)

Markierung von Aminosäuren, Peptiden und Antikörpern mit dem Radioelement Astat-211

■ Projektleitung: Meyer, Geerd-J. (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Steinbach, Jörg (Prof. Dr. rer. nat.), IIF

Leipzig; Förderung: Wirtschaft: QSA-Global, Braunschweig (jetzt Nuklitec, Eckert & Ziegler AG)

Positronen-Emissionstomographie-gesteuerte Therapie aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome (PETAL-Studie)

■ Projektleitung: Berding Georg (Prof. Dr. med.), Klinik für Nuklearmedizin; Geworski, Lilli (Prof. Dr. hum. biol.), Abteilung Medizinische Physik der MHH; Kooperationspartner: Franzke, A. (Prof. Dr. med.), Klinik für Hämatologie und Onkologie der MHH; Förderung: Deutsche Krebshilfe (Multizentrische Studie)

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.); Kooperationspartner: Lim, H. (Dr. med.), Rohde, T (cand. PhD), Josef, G. (Dipl. Math.), Lenarz, T. (Prof. Dr. med.), Hals-Nasen-Ohrenklinik der MHH; Förderung: BMBF

Cerebrale Mikroglia-Aktivierung bei Hepatitis-C-Virus-Re-Infektion nach Leber-Transplantation

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Weissenborn, K. (Prof. Dr. med.), Klinik für Neurologie der MHH; Strassburg, C. (Prof. Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der MHH; Boellaard, R. (Prof. Dr.), Nuklearmedizin, Freie Universität Amsterdam, NL; Förderung: BMBF (IFB Tx)

[18F-]-Fluorid-PET Untersuchung der Heilung segmentaler Defekte langer Röhrenknochen durch Implantation neuartiger Knochenersatzmaterialien

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Jagodzinski, M. (Prof. Dr. med.), Gösling, T. (Prof. Dr. med.), Klinik für Unfallchirurgie der MHH

Quantifizierung der zentralnervösen Aktivierung durch elektrische Baroreflexstimulation mittels H215O PET/CT bei Patienten mit refraktärer Hypertonie

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Bengel, Frank (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Heusser, K. (PD Dr. med.), Tank, J. (Prof. Dr. med.), Jordan, J. (Prof. Dr. med), Institut für Klinische Pharmakologie der MHH; Menne, J. (PD Dr. med.), Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen der MHH; Pichlmaier, A. (Dr. med.), Klinik für Herzchirurgie der MHH

Prospektive, randomisierte, doppelblinde, crossover Langzeitstudie des Effekts der bilateralen pallidalen und thalamischen tiefen Hirnstimulation auf die zerebrale Perfusion bei therapierefraktärem Tourette-Syndrom

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Schmidt, Cathleen (Dr. med.); Kooperationspartner: Müller-Vahl, K. (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychiatrie der MHH; Capelle, H. (Dr. med.), Krauss, J. (Prof. Dr. med.), Klinik für Neurochirurgie der MHH; Schrader, C. (Dr. med.), Klinik für Neurologie der MHH

PET-definierte myokardiale sympathische Denervation bei Parkinson Syndromen: Klinische Korrelate und Auswirkungen auf die Überlebenszeit

■ Projektleitung: Bengel, Frank (Prof. Dr. med.), Berding (Prof. Dr. med.), Namazian, Ali (Dr. med.); Kooperationspartner: Schrader, C. (Dr. med.), Dengler, R. (Prof. Dr. med.), Klinik für Neurologie der MHH

Originalpublikationen

Bonios M, Chang CY, Pinheiro A, Dimaano VL, Higuchi T, Melexopoulou C, Bengel F, Terrovitis J, Abraham TP, Abraham MR. Cardiac resynchronization by cardiosphere-derived stem cell transplantation in an experimental model of myocardial infarction. J Am Soc Echocardiogr; 2011;24(7):808-814

Bonios M, Terrovitis J, Chang CY, Engles JM, Higuchi T, Lautamäki R, Yu J, Fox J, Pomper M, Wahl RL, Tsui BM, O'Rourke B, Bengel FM, Marban E, Abraham MR. Myocardial substrate and route of administration determine acute cardiac retention and lung bio-distribution of cardiosphere-derived cells. J Nucl Cardiol; 2011;18(3):443-450

Brown TL, Voicu C, Merrill J, Bengel FM. Pathophysiologic correlates of 82Rb biodistribution in cardiac PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging; 2011;38(3):479-484

Chien DT, Bravo P, Higuchi T, Merrill J, Bengel FM. Washout of (82)Rb as a marker of impaired tissue integrity, obtained by list-mode cardiac PET/CT: relationship with perfusion/metabolism patterns of myocardial viability. Eur J Nucl Med Mol Imaging; 2011;38(8):1507-1515

Fitschen J, Knoop BO, Behrendt R, Knapp WH, Geworski L. Äussere Strahlenexposition und effektive Halbwertszeit bei Therapie mit Lu-177-Dota-Tate. Z Med Phys; 2011;21(4):266-273

Fukushima K, Javadi MS, Higuchi T, Lautamäki R, Merrill J, Nekolla SG, Bengel FM. Prediction of Short-Term Cardiovascular Events Using Quantification of Global Myocardial Flow Reserve in Patients Referred for Clinical 82Rb PET Perfusion Imaging. J Nucl Med; 2011;52(5):726-732

Goudarzi B, Fukushima K, Bravo P, Merrill J, Bengel FM. Comparison of the myocardial blood flow response to regadenoson and dipyridamole: a quantitative analysis in patients referred for clinical (82)Rb myocardial perfusion PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging; 2011;38(10):1908-1916

Heeren M, Weissenborn K, Arvanitis D, Bokemeyer M, Goldbecker A, Tountopoulou A, Peschel T, Grosskreutz J, Hecker H, Buchert R, Berding G. Cerebral glucose utilisation in hepatitis C virus infection-associated encephalopathy. J Cereb Blood Flow Metab; 2011;31(11):2199-2208

Higuchi T, Fukushima K, Rischpler C, Isoda T, Javadi MS, Ravert H, Holt DP, Dannals RF, Madar I, Bengel FM. Stable Delineation of the Ischemic Area by the PET Perfusion Tracer 18F-Fluorobenzyl Triphenyl Phosphonium After Transient Coronary Occlusion. J Nucl Med; 2011;52(6):965-969

Lautamäki R, Terrovitis J, Bonios M, Yu J, Tsui BM, Abraham MR, Bengel FM. Perfusion defect size predicts engraftment but not early retention of intra-myocardially injected cardiosphere-derived cells after acute myocardial infarction. Basic Res Cardiol; 2011;106(6):1379-1386

Lindner O, Burchert W, Bengel FM, Zimmermann R, Vom Dahl J, Schäfers M, Working group Cardiovascular Nuclear Medicine of the German Society of Nuclear Medicine and the Working group Nuclear Cardiology of the German Cardiac Society. Myocardial perfusion scintigraphy in Germany in 2009: utilization and state of the practice. Eur J Nucl Med Mol Imaging; 2011;38(8):1485-1492

Peterss 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; 2011;30(4):481-483

Senthamizhchelvan S, Bravo PE, Lodge MA, Merrill J, Bengel FM, Sgouros G. Radiation dosimetry of 82Rb in humans under pharmacologic stress. J Nucl Med; 2011;52(3):485-491

Walte A, Sriyapureddy S, Krull D, Petrich T, Meyer GJ, Knapp WH. 211At-AntiCD33 in NMRI nu/nu mice. Biodistribution, in vivo stability and radiotoxicity. Nuklearmedizin; 2011;50(5):214-220

Übersichtsarbeiten

Bengel FM. Imaging targets of the sympathetic nervous system of the heart: translational considerations. J Nucl Med; 2011;52(8):1167-1170

Bengel FM. Noninvasive stem cell tracking. J Nucl Cardiol; 2011;18(5):966-973

Boogers MJ, Fukushima K, Bengel FM, Bax JJ. The role of nuclear imaging in the failing heart: myocardial blood flow, sympathetic innervation, and future applications. Heart Fail Rev; 2011;16(4):411-423

Bravo PE, Bengel FM. The Role of Cardiac PET in Translating Basic Science into the Clinical Arena. J Cardiovasc Transl Res; 2011;4(4):425-436

Flotats A, Knuuti J, Gutberlet M, Marcassa C, Bengel FM, Kaufmann PA, Rees MR, Hesse B, Cardiovascular Committee of the EANM the ESCR and the ECNC. Hybrid cardiac imaging: SPECT/CT and PET/CT. A joint position statement by the European Association of Nuclear Medicine (EANM), the European Society of Cardiac Radiology (ESCR) and the European Council of Nuclear Cardiology (ECNC). Eur J Nucl Med Mol Imaging; 2011;38(1):201-212

Gaemperli O, Bengel FM, Kaufmann PA. Cardiac hybrid imaging. Eur Heart J; 2011;32(17):2100-2108

Stieger N, Worthmann K, Schiffer M. The role of metabolic and haemodynamic factors in podocyte injury in diabetes. Diabetes Metab Res Rev; 2011;27(3):207-215

Abstracts

2011 wurden 25 Abstracts publiziert.

Promotionen

Wild Ramona (Dr. med.): Stabile Expression des NatriumJodid-Symporters (NIS) zur Radionuklidtherapie von Gliomazellen mit Hilfe eines Lentiviralen Vektorsystems.

Wissenschaftspreis

Bengel, Frank (Prof. Dr. med.): Hermann Blumgart Award der Society of Nuclear Medicine.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bengel, Frank (Prof. Dr. med.): Editorial Board: Journal of the American College of Cardiology, Journal of Nuclear Medicine, Circulation - Cardiovascular Imaging, JACC - Cardiovascular Imaging, European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Journal of Nuclear Cardiology, Nuklearmedizin; Chair, 11th International Conference of Nuclear Cardiology; Vice-Chair (Cardiovascular Track), Scientific Program Committee, Society of Nuclear Medicine Annual Meeting; Immediate Past President, Cardiovascular Council, Society of Nuclear Medicine; Board of Directors, American Society of Nuclear Cardiology; Gutachter: NIH, DFG, AHA, ESC, EANM, div. Fachjournale.

Berding, Georg (Prof. Dr. med.): Gutachter (American Journal of Transplantation, Movement Disorders, Archives of General Psychiatry, Developmental medicine & Child Neurology).

Meyer, Geerd-J. (Prof. Dr. rer. nat.): Vorsitzender, Expertengruppe für radioaktive Arzneimittel der deutschen Arzneibuchkommission, Bonn; Experte für die Europäische Arzneibuchkommission, Strasburg; Vorsitzender, Radiopharmaka-Auschuss, Dt. Ges. f. Nuklearmedizin; Gutachter (J Nucl Med, Eur J Nucl Med Mol Imaging, J Bioconj Chem, J Appl Rad Isotop).

Klinik für Neurochirurgie

Direktor: Prof. Dr. Joachim K. Krauss

Tel.: 0511/532-2862 • E-Mail: krauss.joachim@mh-hannover.de • www99.mh-hannover.de/kliniken/neurochirurgie

Forschungsprofil

Die klinische Forschung der neurochirurgischen Klinik beinhaltet Projekte aus der funktionellen Neurochirurgie (Bewegungsstörungen, neuropsychiatrische Erkrankungen, Schmerz), der spinalen Neurochirurgie (Lebensqualität, Implantate), der Hydrocephalusforschung (Pathophysiologie, Hydrodynamik, Shunttechnologie), und der Schädelbasischirurgie.
Insbesondere werden zahlreiche klinische Studien zur tiefen Hirn¬stimulation bei Bewegungsstörungen, neuropsychiatrischen 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 und kognitiven Paradigmen.
Der Schwerpunkt der tierexperimentellen Forschung liegt auf der Translation klinischer Fragestellungen. Dies beinhaltet Studien zur tiefen Hirnstimulation bei Tiermodellen für Bewegungsstörungen und neuropsychiatrische Erkrankungen, die verhaltensbiologisch, pharmakologisch und neuroanatomisch charakterisiert werden. Zudem werden Studien zur Effektivität von oberflächlicher und intrakortikaler elektrischer Stimulation des primären visuellen Kortex durchgeführt. Ein weiterer Schwerpunkt ist die neuroonkologische Forschung mit heterolog implantierten Tumoren aus Primärzellen humaner hirneigener Tumoren, sowie mit Tumorzelllinien.
Im Verbundzentrum für Biokompatibilität und Implantatimmunologie - CrossBIT – leitet die Neurochirurgische Klinik den Querschnittbereich „Elektrophysiologie". Hier werden Elektroden entwickelt und tierexperimentell getestet, die dauerhafte, medizinisch sichere, räumlich hoch auflösende elektrophysiologische Messungen und Stimulationen im zentralen Nervensystem ermöglichen. Solche Elektroden sind bei neuroelektrischen Schnittstellen, wie zentralen Hörprothesen oder Motorprothesen, erforderlich.

Forschungsprojekte

Abscheidung kolloidaler PtIr-Nanopartikel zur Impedanzoptimierung von Ableit- und Stimulationselektroden bei neurochirurgischen Eingriffen

Elektroden zur chronischen elektrischen Stimulation oder Ableitung neuronaler Aktivität werden bei neurochirurgischen Eingriffen für diagnostische und therapeutische Maßnahmen eingesetzt. Zusätzlich können mit Hilfe derartiger Elektroden Erkenntnisse zu grundlegenden Fragen neuronaler Informationsverarbeitung gewonnen werden.

Bei der tiefen Hirnstimulation werden zur Behandlung von Bewegungsstörungen, Schmerzsyndromen und neuropsychiatrischen Erkrankungen unterschiedliche Gehirnregionen, die an den Pathomechanismen der verschiedenen Erkrankungen beteiligt sind, hochfrequent elektrisch stimuliert. Die zur Langzeitstimulation beim Menschen eingesetzten „Makroelektroden" bestehen aus Platin-Iridium (Pt/Ir) Legierungen, haben einen Durchmesser von etwa einem Millimeter und sind mit vier 1,5 mm langen linear angeordneten zylindrisch geformten Kontakten ausgestattet. Derartige „Makroelektroden" werden in das jeweilige Zielgebiet implantiert um einen bestimmten neuronalen Bereich elektrisch zu stimulieren, z.B. Kerne des Thalamus oder den posterolateralen ventralen Bereich des Globus pallidus internus.

Über einen unter dem Schlüsselbein subkutan implantierten Schrittmacher werden die Elektrodenkontakte chronisch stimuliert, meist mit einer Frequenz von 130 Hz, bei einer Impulsbreite von 60 – 210 µs. Üblicherweise werden dabei Spannungen von 2-5 Volt verwendet, bei Dystonieerkrankungen sogar bis zu 7 Volt. Eine große Anzahl von Faktoren bestimmt dabei den klinischen Effekt der Stimulation, wie das Zielgebiet selbst, die Platzierung der Elektrodenkontakte innerhalb des Zielgebietes, die Geometrie der Elektrode und deren Kontakte sowie die Wahl der Stimulationsparameter (Amplitude, Frequenz und Pulsbreite). Der durch die Stimulation auf das neuronale Gewebe applizierte Stromfluss ist bei den Systemen, die mit einer konstanten Eingangsspannung arbeiten („voltage-controlled"), entscheidend von der Impedanz des Systems abhängig. Zudem ist meist im Verlauf der chronischen Stimulation eine Adaptierung der Amplituden erforderlich um bei steigender Impedanz den gleichen Stromfluss und damit den klinischen Effekt aufrechtzuerhalten. Die Impedanz und die Stromverteilung werden außerdem im Verlauf der Stimulation durch die Umgebungsreaktion des neuronalen Gewebes um die Elektrodenspitze herum verändert. Eine Verminderung der Gewebereaktion auf die Implantation der Elektrode und die chronische Stimulation würde demnach zu einem stabileren klinischen Effekt führen, da das stimulierte Gewebsvolumen bei gleichbleibender Spannung nicht reduziert wird.

Im Gegensatz zu den für die Langzeitstimulation verwendeten „Makroelektroden" werden Mikroelektroden zur Ableitung neuronaler Aktivität von Einzelzellen genutzt. Sie werden beispielsweise bei der tiefen Hirnstimulation im Vorfeld der Implantation der Makroelektrode verwendet, um den späteren Implantationsort für die Makroelektrode mit einer Genauigkeit im Submillimeterbereich eingrenzen zu können. Diese Elektroden haben an der Spitze einen Durchmesser von nur wenigen Mikrometern. Mit solchen Elektroden werden die Frequenz und die Rhythmizität der neuronalen Aktivität von einzelnen Neuronen eines Gehirngebietes elektrophysiologisch abgeleitet um die Zellpopulationen bestimmten Subregionen der Zielstruktur in den Basalganglien zuordnen zu können.

Mikroelektroden zur Verwendung beim Menschen bestehen ebenfalls aus Platin-Iridium Legierungen, wobei aber auch Anteile von Wolfram (W) beigefügt sind. Die Qualität der Mikroelektrodenableitung beim Menschen hängt unmittelbar von einer guten Signal-to-Noise-Ratio ab, d.h. dem Verhältnis von Hintergrundrauschen zum eigentlichen neuronalen Signal. Eine günstige Ratio ist bei hohen Impedanzen der Mikroelektrode von 1,5 MOhm bis über 2 MOhm gegeben, was im Gegensatz zu der gewünschten niedrigen Impedanz von Makroelektroden steht. Während der Ableitung der neuronalen Aktivität zur Charakterisierung des späteren Implantationsorts ist es oft wünschenswert, mit der Mikroelektrode eine kurze Stimulation durchzuführen, um den späteren Stimulationserfolg durch die Makroelektrode abschätzen zu können. Es hat sich aber gezeigt, dass die Stimulation der Mikroelektrode zu einer deutlichen Verminderung der Impedanz führt, wodurch die Ableitqualität der neuronalen Aktivität verschlechtert wird. Eine Stabilisierung der Impedanz der Mikroelektrode, die dadurch widerstandsfähig gegen den Wechsel von Stimulation und Ableitung wäre, würde zu einer stabileren Signal-to-noise Ratio führen.

Ziel dieses Vorhabens ist die Entwicklung von Neuro-Implantatelektroden, die mit Pt/Ir und W-Nanopartikeln beschichtet werden sollen um so eine dauerhafte, medizinisch sicherere, räumlich hoch auflösende elektrophysiologische Messung und Stimulation im zentralen Nervengewebe zu ermöglichen. In werkstoffwissenschaftlichen Arbeiten soll die Methode zur Generierung geladener Metallelement- und Legierungs-Nanopartikeln aus Elektroden¬material-Legierungen durch Laserstrahlabtragen in Flüssigkeit weiterentwickelt werden. Das Diffusionsfügen metallischer Nanopartikel auf Elektrodenoberflächen wird dabei grundlegend untersucht. Die zugehörigen elektrophoretischen Abscheideparameter werden optimiert und an die Mikro- und Makroelektrodengeometrie angepasst.

Die modellhafte Untersuchung und Methodenentwicklung der elektrophoretischen Abscheidung von kolloidalen metallischen Element- und Legierungsnanopartikeln auf dreidimensionalem metallischem Trägermaterial soll zu neuen nanostrukturierten Biomaterialien mit elektrophysiologisch optimierten Eigenschaften führen. Daneben soll in vitro und im Tiermodell untersucht werden, ob sich die elektrischen Eigenschaften chronisch implantierter Makro-Stimulations- und Mikro-Ableitelektroden durch eine Beschichtung mit Nanopartikeln optimieren lässt. Speziell soll untersucht werden, wie der Zusammenhang zwischen den Oberflächenkenngrößen, wie z.B. dem Partikelbelegungsgrad und elektrophysologischen Parametern, in vitro und in vivo beschreibbar ist. Weiterhin soll die Möglichkeit untersucht werden, durch Beschichtung mit Pt/Ir-Nanopartikeln die Impedanz von Makroelektroden zur Dauerstimulation zu erniedrigen, so dass der Stromverbrauch gesenkt werden kann, und ob eine Stabilisierung der Impedanz bei Mikroelektroden durch eine Beschichtung mit Pt/Ir- oder W-Nanopartikeln erreicht werden kann, um so die Ableiteigenschaften zu verbessern. Flankierend werden die Gehirne von Ratten nach chronischer Stimulation histologisch aufgearbeit zur Untersuchung, ob durch die Nanopartikelbeschichtung die Gewebeverträglichkeit der Elektroden verbessert wird.

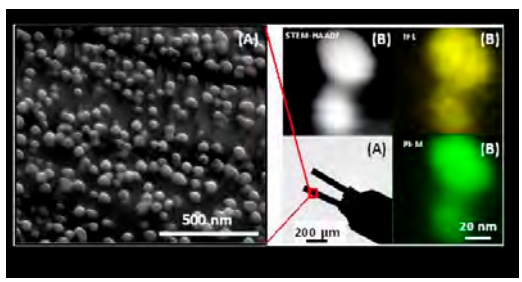


Abb. 1: (A) Elektrode, die mit lasergenerierten PtIr-Nanopartiklen beschichtet wurde (B) Elektronenmikroskopische Aufnahme von lasergenerierten PtIr-Nanopartikeln

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.), Alam, Mesbah (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Stephan Barcikowsiki (Prof. Dr. Ing.), Universität Duisburg-Essen, Jurij Jakobi (Dipl.-Ing.); Förderung: Sachbeihilfe der DFG, AZ KR2931/3-1

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

Temozolomide versus Strahlentherapie in der Primärtherapie anaplastischer Astrozytome und Glioblastome bei älteren Patienten: Eine randomisierte Phase III-Studie, NOA-8

■ Projektleitung: Nakamura, Makoto (Prof. 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 (Prof. Dr. med.), Wild, Florian, Petrakakis, Joannis; Förderung: Antisense Pharma

Klinische Evaluation der Anwender- und Patientenverträglichkeit der Umprogrammierung von verstellbarem ProGAV-Ventil

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.); Förderung: Firma Miethke, Potsdam

MRT-Sicherheit des programmierbaren Shuntassistenten proSA, experimentelle in vivo-Untersuchung

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.); Förderung: Firma Miethke, Potsdam

Charakterisierung der neuronalen Aktivität des Centrum medianum / Nucleus parafascicularis (CM-Pf) Komplex mittels Mikroelektrodenableitungen im Rahmen der tiefen Hirnstimulation bei Patienten mit neuropathischem Schmerzsyndrom und Patienten mit Tourette-Syndrom

■ Projektleitung: Capelle, Hans-Holger (Dr. med.), Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.); Förderung: Traugott-Riechert-Preis

Abscheidung kolloidaler PtIr-Nanopartikel zur Impedanzoptimierung von Ableit- und Stimulationselektroden bei neurochirurgischen Eingriffen

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.), Alam, Mesbah (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Stephan Barcikowsiki (Prof. Dr. Ing.), Universität Duisburg-Essen, Jurij Jakobi (Dipl.-Ing.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

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

Schädigungen des Kleinhirnwurms bei juvenilen Ratten: Auswirkungen auf Kommunikation, Sozialverhalten, Motivation und Motorik

■ Projektleitung: Hermann, Elvis J. (Dr. med.), Al-Afif, Shadi (Dr. med.), Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.); Förderung: Stiftung Neurochirurgische Forschung

Untersuchung des natürlichen Wachstumsverhaltens humaner Glioblastome mit und ohne MGMT-Promoter-Methylierung nach Xenotransplantation in athymen Nacktmäusen

■ Projektleitung: Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.), Nakamura, Makoto (Prof. Dr. med.), Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.); Förderung: Erich und Emmy Hoselmann-Stiftung, Krebsforschung und Krebshilfe

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.), Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Schrader, Christoph (Dr. med), Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.)

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.), Alam, Mesbah (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Kühn, Andrea (Prof. Dr. med.), Universitätsklinik Charité-Berlin

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 J. (Dr. med.), Nakamura, Makoto (Prof. Dr. med.), Hong, Bujung (Dr. med.), Raab, Peter (Dr. med.), Scheinichen, Dirk (Prof. Dr.med.), 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.)

Modulation der oszillatorischen Aktivität im ventralen Striatum/Bed nucleus der Stria terminalis bei intensivierter metakognitiver Psychotherapie und nach akuter tiefer Hirnstimulation bei Patienten mit konservativ- medikamentös refraktärer Zwangserkrankung

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Lütjens, Götz, Kahl, Kai (PD Dr. med.)

Originalpublikationen

Ahi S, Esmaeilzadeh M, Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Samadanifard SH. A bulking agent may lead to adrenal insufficiency crisis: a case report. Acta Med Iran; 2011;49(10):688-689

Alam M, Heissler HE, Schwabe K, Krauss JK. Deep brain stimulation of the pedunculopontine tegmental nucleus modulates neuronal hyperactivity and enhanced beta oscillatory activity of the subthalamic nucleus in the rat 6-hydroxydopamine model. Exp Neurol; 2012;233(1):233-242

Blahak C, Capelle HH, Baezner H, Kinfe TM, Hennerici MG, Krauss JK. Battery lifetime in pallidal deep brain stimulation for dystonia. Eur J Neurol; 2011;18(6):872-875

Blahak C, Capelle HH, Baezner H, Kinfe TM, Hennerici MG, Krauss JK. Micrographia induced by pallidal DBS for segmental dystonia: a subtle sign of hypokinesia? J Neural Transm; 2011;118(4):549-553

Capelle HH, Blahak C, Schrader C, Baezner H, Hariz MI, Bergenheim T, Krauss JK. Bilateral deep brain stimulation for cervical dystonia in patients with previous peripheral surgery. Mov Disord; 2012;27(2):301-304

Capelle HH, Kinfe TM, Krauss JK. Deep brain stimulation for treatment of hemichorea-hemiballism after craniopharyngioma resection: long-term follow-up. J Neurosurg; 2011;115(5):966-970

Cordes AL, Jahn K, Hass R, Schwabe K, Weissinger EM, Ganser A, Götz F, Dengler R, Krauss JK, Petri S. Intramedullary spinal cord implantation of human CD34(+) umbilical cord-derived cells in ALS. Amyotroph Lateral Scler; 2011;12(5):325-330

Dengler J, Heuschmann PU, Endres M, Meyer B, Rohde V, Rufenacht DA, Vajkoczy P, Giant Intracranial Aneurysm Study Group. The rationale and design of the Giant Intracranial Aneurysm Registry: a retrospective and prospective study. Int J Stroke; 2011;6(3):266-270

Dotzauer A, Heitmann A, Laue T, Kraemer L, Schwabe K, Paulmann D, Flehmig B, Vallbracht A. The role of immunoglobulin A in prolonged and relapsing hepatitis A virus infections. J Gen Virol; 2011;DOI: 10.1099/vir.0.038406-0

Fonouni H, Tahmasbi Rad M, Golriz M, Faridar A, Esmaeilzadeh M, Jarahian P, Hafezi M, Jafarieh S, Macher-Goeppinger S, Longerich T, Orakcioglu B, Sakowitz O, Schmidt J, Mehrabi A. Using microdialysis for early detection of vascular thrombosis after kidney transplantation in an experimental porcine model. Nephrol Dial Transplant; 2012;27(2):541-547

Friedrich S, Schwabe K, Klein R, Krusche CA, Krauss JK, Nakamura M. Comparative morphological and immunohistochemical study of human meningioma after intracranial transplantation into nude mice. J Neurosci Methods; 2011;205(1):1-9

Gehrig T, Fonouni H, Müeller-Stich BP, Golriz M, Abbassi S, Nickel F, Esmaeilzadeh M, Brand K, Rad MT, Hughes KM, Hinz U, Büchler MW, Gutt CN, Mehrabi A. Comparison of Different Surgical Techniques in Distal Pancreatectomy: An Experimental Study in a Porcine Model. Surg Innov; 2011;18(4):329-337

Gerganov VM, Pirayesh A, Nouri M, Hore N, Luedemann WO, Oi S, Samii A, Samii M. Hydrocephalus associated with vestibular schwannomas: management options and factors predicting the outcome. J Neurosurg; 2011;114(5):1209-1215

Giesemann AM, Capelle HH, Winter R, Krauss JK. Bilateral trochlear nerve palsy subsequent to ventriculoperitoneal shunting of normal pressure hydrocephalus. Br J Neurosurg; 2012;26(1):110-112

Gutenberg A, Brandis A, Hong B, Gunawan B, Enders C, Schaefer IM, Burger R, Ostertag H, Gaab M, Krauss JK, Fuzesi L. Common Molecular Cytogenetic Pathway in Papillary Tumors of the Pineal Region (PTPR). Brain Pathol; 2011;21(6):672-677

Hermann EJ, Hong B, Brandis A, Krauss JK. Progressive Osteolytic Calvarial Lesions in Children after Minor Head Injury. Pediatr Neurosurg; 2011;47(2):133-137

Hong B, Krusche CA, Schwabe K, Friedrich S, Klein R, Krauss JK, Nakamura M. Cyclooxygenase-2 supports tumor proliferation in vestibular schwannomas. Neurosurgery; 2011;68(4):1112-1117

Honndorf S, Lindemann C, Tollner K, Gernert M. Female Wistar rats obtained from different breeders vary in anxiety-like behavior and epileptogenesis. Epilepsy Res; 2011;94(1-2):26-38

Isaias IU, Volkmann J, Kupsch A, Burgunder JM, Ostrem JL, Alterman RL, Mehdorn HM, Schonecker T, Krauss JK, Starr P, Reese R, Kuhn AA, Schupbach WM, Tagliati M. Factors predicting protracted improvement after pallidal DBS for primary dystonia: the role of age and disease duration. J Neurol; 2011;258(8):1469-1476

Jorks D, Milakara D, Alam M, Kang EJ, Major S, Friedman A, Dreier JP. A novel algorithm for the assessment of blood-brain barrier permeability suggests that brain topical application of endothelin-1 does not cause early opening of the barrier in rats. Cardiovasc Psychiatry Neurol; 2011;2011:169580

Kinfe TM, Capelle HH, Mirzayan MJ, Boschert J, Weigel R, Krauss JK. Stereotactic versus endoscopic surgery in periventricular lesions. Acta Neurochir (Wien); 2011;153(3):517-526

Knippenberg S, Thau N, Schwabe K, Dengler R, Schambach A, Hass R, Petri S. Intraspinal Injection of Human Umbilical Cord Blood-Derived Cells Is Neuroprotective in a Transgenic Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Neurodegener Dis; 2011;DOI: 10.1159/000331327

Krishnan KG, Müller A, Hong B, Potapov AA, Schackert G, Seifert V, Krauss JK. Complex wound-healing problems in neurosurgical patients: risk factors, grading and treatment strategy. Acta Neurochir (Wien); 2012;154(3):541-554

Kupsch A, Tagliati M, Vidailhet M, Aziz T, Krack P, Moro E, Krauss JK. Early postoperative management of DBS in dystonia: Programming, response to stimulation, adverse events, medication changes, evaluations, and troubleshooting. Mov Disord; 2011;26 Suppl 1:S37-53

Lang JM, Meixensberger J, Unterberg AW, Tecklenburg A, Krauss JK. Neurosurgical intensive care unit-essential for good outcomes in neurosurgery? Langenbecks Arch Surg; 2011;396(4):447-451

Lazorthes Y, Nuttin B, Trojanoswski T, Broggi G, Sakas D, Lindsay K, Krauss J. Training charter in pain surgery added competence. Acta Neurochir; 2011;153(2):441-446

Luetjens G, Krauss JK, Brandis A, Nakamura M. Bilateral sphenoorbital hyperostotic meningiomas with proptosis and visual impairment: A therapeutic challenge. Report of three patients and review of the literature. Clin Neurol Neurosurg; 2011;113(10):859-863

Lütjens G, Barlocher CB, Krauss JK. A modified „far-lateral" approach for safe resection of retroodontoid dural cysts. Eur Spine J; 2011;20 Suppl 2:S262-5

Lütjens G, Krauss JK, Schwabe K. Lesions of the rat entopeduncular nucleus further deteriorates N-methyl-d-aspartate receptor antagonist-induced deficient prepulse inhibition. Neurosci Lett; 2012;508(1):27-30

Lütjens G, Krauss JK, Schwabe K. Lesions of the entopeduncular nucleus in rats prevent apomorphine-induced deficient sensorimotor gating. Behav Brain Res; 2011;220(2):281-287

Manu M, Baccus SA. Disinhibitory gating of retinal output by transmission from an amacrine cell. Proc Natl Acad Sci U S A; 2011;108(45):18447-18452

Maslarova A, Alam M, Reiffurth C, Lapilover E, Gorji A, Dreier JP. Chronically epileptic human and rat neocortex display a similar resistance against spreading depolarization in vitro. Stroke; 2011;42(10):2917-2922

Massie A, Schallier A, Kim SW, Fernando R, Kobayashi S, Beck H, De Bundel D, Vermoesen K, Bannai S, Smolders I, Conrad M, Plesnila N, Sato H, Michotte Y. Dopaminergic neurons of system x(c)-deficient mice are highly protected against 6-hydroxydopamine-induced toxicity. FASEB J; 2011;25(4):1359-1369

Mehrabi A, Esmaeilzadeh M, Fonouni H, Hafezi M, Rahbari NN, Golriz M, Majlesara A, Rad MT, Sadeghi M, Schmidt J, Ganten TM. The role of HBIg as hepatitis B reinfection prophylaxis following liver transplantation. Langenbecks Arch Surg; 2011;DOI: 10.1007/s00423-011-0795-6

Moro E, Albanese A, Krauss JK, Metman LV, Vidailhet M, Hariz MI. Guest Editors' introduction. Mov Disord; 2011;26 Suppl 1:S1-2

Nager W, Krauss JK, Heldmann M, Marco-Pallares J, Capelle HH, Lutjens G, Bolat S, Dengler R, Munte TF. Human hypothalamus shows differential responses to basic motivational stimuli-an invasive electrophysiology study. Neuroscience; 2011;189:330-336

Peyravi M, Capelle HH, Fischer S, Haverich A, Krauss JK. Subcutaneous peripheral neurostimulation for the treatment of severe chronic post-sternotomy neuralgia. Stereotact Funct Neurosurg; 2011;89(4):253-257

Peyravi M, Mirzayan MJ, Krauss JK. Fatal outcome despite bilateral decompressive craniectomy for refractory intracranial pressure increase in butane intoxication. Clin Neurol Neurosurg; 2011;DOI: 10.1016/j.clineuro.2011.10.038

Pirayesh Islamian A, Buslei R, Saeger W, Fahlbusch R. Pituicytoma: overview of treatment strategies and outcome. Pituitary; 2011;DOI: 10.1007/s11102-011-0317-0

Reese R, Gruber D, Schoenecker T, Bazner H, Blahak C, Capelle HH, Falk D, Herzog J, Pinsker MO, Schneider GH, Schrader C, Deuschl G, Mehdorn HM, Kupsch A, Volkmann J, Krauss JK. Long-term clinical outcome in meige syndrome treated with internal pallidum deep brain stimulation. Mov Disord; 2011;26(4):691-698

Saryyeva A, Nakamura M, Krauss JK, Schwabe K. c-Fos expression after deep brain stimulation of the pedunculopontine tegmental nucleus in the rat 6-hydroxydopamine Parkinson model. J Chem Neuroanat; 2011;42(3):210-217

Schöller K, Feiler S, Anetsberger S, Kim SW, Plesnila N. Contribution of bradykinin receptors to the development of secondary brain da-

mage after experimental subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery; 2011;68(4):1118-1123

Schrader C, Capelle HH, Kinfe TM, Blahak C, Bäzner H, Lütjens G, Dressler D, Krauss JK. GPi-DBS may induce a hypokinetic gait disorder with freezing of gait in patients with dystonia. Neurology; 2011;77(5):483-488

Shen JY, Yi XX, Xiong NX, Wang HJ, Duan XW, Zhao HY. GSK-3beta activation mediates Nogo-66-induced inhibition of neurite outgrowth in N2a cells. Neurosci Lett; 2011;505(2):165-170

Tagliati M, Krack P, Volkmann J, Aziz T, Krauss JK, Kupsch A, Vidailhet AM. Long-Term management of DBS in dystonia: Response to stimulation, adverse events, battery changes, and special considerations. Mov Disord; 2011;26 Suppl 1:S54-62

Terpolilli NA, Kim SW, Thal SC, Kataoka H, Zeisig V, Nitzsche B, Klaesner B, Zhu C, Schwarzmaier S, Meissner L, Mamrak U, Engel DC, Drzezga A, Patel RP, Blomgren K, Barthel H, Boltze J, Kuebler WM, Plesnila N. Inhalation of Nitric Oxide Prevents Ischemic Brain Damage in Experimental Stroke by Selective Dilatation of Collateral Arterioles. Circ Res; 2012;110(5):727-738

Wang H, Shen J, Xiong N, Zhao H, Chen Y. Protein kinase B is involved in Nogo-66 inhibiting neurite outgrowth in PC12 cells. Neuroreport; 2011;22(15):733-738

Wöhrle JC, Blahak C, Capelle HH, Fogel W, Bazner H, Krauss JK. Combined pallidal and subthalamic nucleus stimulation in sporadic dystonia-parkinsonism. J Neurosurg; 2012;116(1):95-98

Xiong N, Shen J, Li S, Li J, Zhao H. Expression of Nogo-66 receptor in human astrocytoma is correlated with tumor malignancy. Mol Biol Rep; 2012;39(3):2625-2632

Younes WM, Hermann EJ, Krauss JK. Cisternal trochlear nerve schwannoma: improvement of diplopia after subtotal tumour excision. Br J Neurosurg; 2012;26(1):107-109

Buchbeiträge, Monografien

Capelle HH, Krauss JK. Stereotaxie - Technik und Grundlagen. In: Raabe Andreas, Rohde Veit, Beck Jürgen[Hrsg.]: Vaskuläre Neurochirurgie, funktionelle Neurochirurgie: 46 Tabellen. Stuttgart u.a.: Thieme, 2011. S. 199-206 (Neurochirurgische Akademie)

Kollmar R, Schwab S, Krauss JK. Liquorzirkulationsstörungen und Hirndruck. In: Domschke Wolfram[Hrsg.]: Therapie-Handbuch Innere Medizin: [mit Online-Zugang zum Buch und zusätzlich zu den Themen: Allgemeine Therapieprinzipien, Chirurgie..]. Sonderedition 2011/2012, 1. Aufl.München: Elsevier, Urban & Fischer, 2011.

Krauss JK. Commentaries on Deep Cerebral Targets for Neuromodulation. In: Arle Jeffrey E, Shils Jay L[Hrsg.]: Essential neuromodulation. 1.Aufl.Amsterdam u.a.: Elsevier Acad. Press, 2011. S. 69-72

Krauss JK. Selective peripheral denervation for cervical dystonia. In: Winn HRichard[Hrsg.]: Youmans neurological surgery. 6th ed.Philadelphia,PA: Saunders/Elsevier, 2011. S. 996-1000

Krauss JK, Marshall LF, Weigel R. Medical and surgical management of chronic subdural hematomas. In: Winn HR [Hrsg.]: Youmans Neurological Surgery Vol 1. 6th Ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2011. S. 535-543

Weigel R, Krauss JK. Anatomie Basalganglien und Thalamus. In: Raabe Andreas, Rohde Veit, Beck Jürgen[Hrsg.]: Vaskuläre Neurochirurgie, funktionelle Neurochirurgie: 46 Tabellen. Stuttgart u.a.: Thieme, 2011. S. 207-214 (Neurochirurgische Akademie)

Abstracts

2011 wurden 60 Abstracts publiziert.

Promotionen

Hong, Bujung (Dr. med.): Untersuchung der COX-2 Expression im humanen Vestibularisschwannom und seine Bedeutung bei der Tumorproliferation.

Mokhtarzadeh, Maryam (Dr. med.): Leukotrien-Konzentration im Liquor und posttraumatische Ödementwicklung nach experimentellem Schädelhirntrauma,Wirkung eines Leukotriensynthesehemmers.

Stipendien

Abdalhadi, Aiham: 6-jähriges Stipendium für die Facharztausbildung Neurochirurgie (Syrien)

Al Hashem, Anwar Ali (Dr.): 6-jähriges Stipendium für die Facharztausbildung Neurochirurgie (Saudi-Arabien)

Hariayanto, Feriy (Dr.): 6-jähriges Stipendium für die Facharztausbildung Neurochirurgie (Indonesien)

Xingxing, Jin: 4-jähriges PhD Stipendium (China)

Wissenschaftspreise

Neyzi, Belal: Posterpreis der DGNC in Hamburg

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; Vorsitzender der Kommission Technische Standards und Normen DGNC; Erweiterter Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie; Mitglied des Executive Committee Section Functional Neurosurgery der European Association of Neurological Surgery; Mitglied des Executive Committee Functional and Stereotactic Neurosurgery der World Federation of Neurological Surgeons; Medical Advisory Board der European Dystonia Foundation; Co-Chair DBS Pedunculopontine Nucleus der Movement Disorder Society; Mitglied des Executive Committee EURO Dystonia; MC Dystonia COST-Project (EU) 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, Journal of Clinical Investigation, Neurology, Brain Ärztlicher Beirat für das Zentrum für Kognitionswissenschaften, Universität Bremen Fachgutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Nakamura, Makoto (Prof. 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.

Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. Reinhard Dengler

Tel.: 0511/532-3576 • 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 (Neurophysio logie,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

Konfliktadaptation bei Morbus Parkinson

Kognitive Beeinträchtigungen bei Morbus Parkinson treten sehr häufig auf und beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten oft im gleichen Umfang wie die motorischen Symptome. Viele Patienten sind antriebslos, können schwerer Entscheidungen treffen und sind ablenkbarer als vor der Erkrankung. Daher untersuchen wir die Störwirkungen kognitiver Interferenzen bei Parkinson-Patienten mit hochmodernen Methoden wie der funktionellen Kernspintomographie (fMRT) und Elektroenzephalographie (EEG), um den zugrunde liegenden neuronalen Netzwerken einer solchen kognitiven Störung auf die Spur zu kommen. Mit neuropsychologischen Verfahren wie dem Eriksen-Flanker-Task kontrastieren wir die Hirnaktivität von Patienten und gesunden Kontrollpersonen gleichen Alters bei kognitiven Interferenzen. Früheren Studien zufolge zeigt sich bei Parkinson-Patienten eine generelle Verlangsamung in Reaktionszeitaufgaben, auch bei motorisch leichter betroffenen Patienten (Praamstra et al., 2001). Vermutlich verändert eine Dysfunktion der Basalganglien die Koordination hemmender Prozesse, wodurch es für die Patienten schwieriger wird, effizient zu reagieren. Bei gesunden Probanden ist der Effekt der Konflikt-Anpassung oder Konfliktadaptation beschrieben (Botvinick et al., 1999), und wir vermuteten, dass dieser Effekt bei Parkinson-Patienten reduziert und die kognitive Verarbeitung der Konfliktadaptation verändert ist. Andere aktuelle Studien mit fMRT bei gesunden Probanden beschreiben eine Aktivierung im anterioren zingulären Kortex (AZK), die mit der Störwirkung durch Eriksen-Flanker-Reize in Verbindung gebracht wird (Fan et al., 2008). Neuere EEG-Studien zeigen mit Hilfe hochmoderner Analyseverfahren sehr spezifische Veränderungen von Amplituden der ereigniskorrelierten Potentiale (EKP) bei Parkinson-Patienten im Vergleich zu Gesunden. Dies konnten wir replizieren.

Abbildung 1a zeigt die Reaktionszeiten einer vorläufigen Auswertung für Parkinson-Patienten und gesunde Kontrollen auf kongruente, neutrale und inkongruente Reize beim Eriksen-Flanker-Task. Parkinson-Patienten hatten signifikant längere Reaktionszeiten für alle Bedingungen (zweiseitiger t-Test, $p < 0.001$) als die Kontrollpersonen.

Hinsichtlich der Art der Aufgabe waren die Reaktionszeiten in beiden Gruppen länger für inkongruente Reize und kürzer für kongruente Reize, wie erwartet. Die Reaktionszeiten unterscheiden sich deutlich für alle Bedingungen bei gesunden Kontrollpersonen, aber nicht signifikant bei Patienten mit Morbus Parkinson. Die Kontrollgruppe zeigte einen Konfliktadaptations-Effekt, die Patientengruppe nicht (Abbildung 1b).

Bei der funktionellen Magnetresonanztomographie zeigten Patienten mit Morbus Parkinson verstärkte Aktivierungen in allen Bedingungen der Aufgabe im Precuneus, orbitofrontalen Kortex und ventrolateralen präfrontalen Kortex im Vergleich zur Kontrollgruppe, was auf eine höhere kognitive Inanspruchnahme während der Aufgabe schließen lässt (Luks et al., 2007). In Bezug auf den Konfliktadaptations-Effekt, fanden wir eine vermehrte Aktivierung des Zingulums bei Parkinson-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe, was sowohl auf eine größere und nachhaltigere Störwirkung durch die Eriksen-Flanker-Reize bei Patienten mit Morbus Parkinson hindeutet (Luks et al. 2007), als auch gut zu den Verhaltensdaten der Patienten passt, bei denen keine Adaptation auf inkongruente Reize zu erkennen war (siehe Abbildung 1b-c).

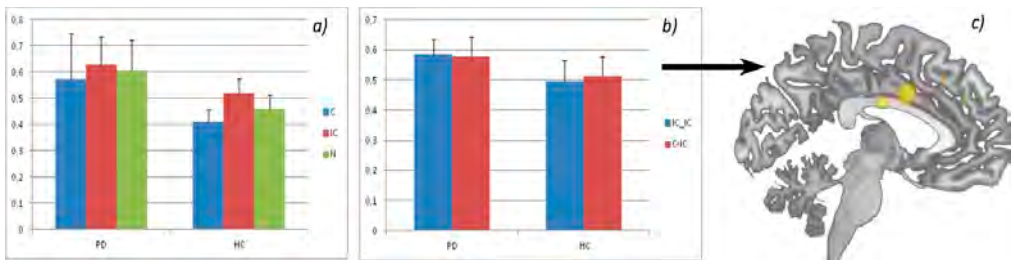


Abb. 1: a) Reaktionszeiten der Patienten mit Morbus Parkinson (PD) und gesunden Kontrollen (HC) auf kongruente (c), inkongruente (ic) und neutrale (n) Flanker. 1 b) Reaktionszeiten von Patienten mit Morbus Parkinson und gesunden Kontrollen auf inkongruente Flanker, die inkongruenten (ic-ic) oder kongruenten Flankern folgen (c-ic). Die gesunden Kontrollen zeigen hier einen Konfliktadaptations-Effekt. 1 c) Vermehrte Aktivierung im zingulären Kortex bei Patienten mit Morbus Parkinson bei aufeinander folgenden inkongruenten Flankern im Vergleich zu gesunden Kontrollen ($p<0.001$ unkorrigiert).

Diese Resultate führen in Verbindung mit der Weiterführung unserer Forschung zu einem besseren Verständnis der Mechanismen der veränderten kognitiven Verarbeitung bei Morbus Parkinson. Dies soll die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien zur Behandlung von kognitiven Beeinträchtigungen bei Parkinson Patienten begünstigen.

■ Projektleitung: Wittfoth, Matthias (Dr. Dipl.-Psych.), Rodriguez-Raecke, Rea (Dipl.-Psych.), Rustamov, Nabi (PhD-Student aus Aserbaidschan), Dengler, Reinhard (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Dressler, Dirk (Prof. Dr.), Ding, Xiaoqi (PD Dr. Dr.), Wittfoth-Schardt, Dina (Dr. Dipl.-Psych.), Schrader, Christoph (Dr. med.), Tacik, Pawel (Dr. med.); Förderung: Petermax-Müller-Stiftung, Internationale Parkinson Fonds (IPF)

Weitere Forschungsprojekte

NEUROBID

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Dammann, Olaf, (Prof. Dr.), Perinatale Infektionsepidemiologie, MHH, Mallard, Lund, C., Gressens, P., Paris, A. Kavelaars, Utrecht; Förderung: EU FP7

Stabilität und Plastizität von T-Zellen und Mikroglia bei akuten entzündlichen ZNS-Prozessen

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hühn, J. (Prof. Dr.), HZI Braunschweig, Baumgärtner, W. (Prof. Dr.), TiHo; Förderung: DFG (STA 518/3-1)

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: M. Stangel (Prof. Dr.), Trebst, C. (PD Dr.); Kooperationspartner: Brockmann, D. (Dr.), Augenklinik MHH; Förderung: Industrie

Standardisierung multimodaler MRT-Techniken zur Quantifizierung von neurodegenerativen und neuroprotektiven Prozessen bei Multipler Sklerose

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Lanfermann, H. (Prof. Dr.), Raab, P. (Dr.) Neuroradiologie, MHH, Sailer, M. (Magdeburg); Förderung: Industrie

Characterization of S1P-receptors on oligodendrocytes

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

Oxidativer Stress und Entzündung als Pathomechanismen der Amyotrophen Lateralsklerose: Rolle des Nrf2-ARE-Signalwegs

■ Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Neuronale Differenzierung von hämatopoetischen Stammzellen aus Nabelschnurblut und Evaluation des therapeutischen Potentials im ALS-Tiermodell

■ Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hass, R. (Prof. Dr.), Gynäkologie, MHH; Förderung: IFB-Tx

Bedeutung von Störungen der transkriptionellen Regulation in der Pathogenese der ALS

■ Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Krampfl, Klaus (PD Dr.); Förderung: DGM

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 confl ict 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 Specifi c Phobias after Shorttime Hypnosis and Hypnotherapeutic Intervention

■ Projektleitung: Wittfoth, Matthias (Dr. Dipl.-Psych.); Kooperationspartner: Halsband, U. (Prof. Dr.), Universität Freiburg

Untersuchung von Prädiktoren und krankheitsspezifi schen Biomarkern (im Serum und Liquor) bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) mit Hilfe der ALS-Patienten-Datenbank

■ Projektleitung: Kollewe, Katja, (PD Dr.); Förderung: Habilitationsförderung an der MHH

Cognitive Function and Employment after Liver Transplantation

■ Projektleitung: Weissenborn, Karin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Becker, T., (Prof. Dr.), Barg-Hock, H. (Dr.), Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, Strassburg, C. (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Raab, P. (Dr.), Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Berding, G. (Prof. Dr.), Klinik für Nuklearmedizin; Förderung: IFB

Entzündungsparameter bei akutem ischämischem Hirninfarkt

■ Projektleitung: Weissenborn, Karin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Lichtinghagen, R. (Prof. Dr.), Klinische Chemie; Förderung: Industrie

HCV-Enzephalopathie

■ Projektleitung: Weissenborn, Karin (Prof. Dr.); 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.), Raab, P. (Dr.), Ding, X. (PD Dr. Dr.), MHH, Arbeitsgruppe von Otto, M. (Prof. Dr.), Neurologische Universitätsklinik Ulm, Arbeitsgruppe von Itzhaki, Ruth (Prof. Dr.), 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.), Klinische Chemie, Kielstein, J. (PD Dr.), Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Bode-Böger S. (Prof. Dr.), Klinische Pharmakologie Universität Magdeburg; Förderung: HiLF MHH

Funktionelle Analysen von humanen induzierten pluripotenten Stammzellen und humanen fetalen neuralen Stammzellen während ihrer neuronalen und dopaminergen Differenzierung

■ Projektleitung: Wegner, Florian (PD Dr.); 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

Pharmakologische Interaktionen von Ethanol und neuroaktiven Steroiden an rekombinanten GABA A- und NMDA-Rezeptoren

■ Projektleitung: Wegner, Florian (PD Dr.)

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 (PD Dr.); Kooperationspartner: Stangel, Martin (Prof. Dr.), Neurologie, MHH, Trebst, Corinna (PD Dr.), Neurologie, MHH

Untersuchung des Hirnmetabolismus mit FDG-PET bei Patientinnen mit NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis

■ Projektleitung: Wegner, Florian (PD Dr.); Kooperationspartner: Berding, Georg (Prof. Dr.), Nabavi, Elham, Nuklearmedizin

Originalpublikationen

Ahrens J, Foadi N, Eberhardt A, Haeseler G, Dengler R, Leffler A, Mühlenhoff M, Gerardy-Schahn R, Leuwer M. Defective Polysialylation and Sialylation Induce Opposite Effects on Gating of the Skeletal Na Channel NaV1.4 in Chinese Hamster Ovary Cells. Pharmacology; 2011;87(5-6):311-317

Bronzlik P, Toto S, Kielstein JT, Schmidt BMW, Stangel M, Trebst C. Therapeutic plasma exchange and immunoadsorption: Therapy in neurological diseases. European Neurological Journal; 2011;3(1):56-61

Capelle HH, Blahak C, Schrader C, Baezner H, Hariz MI, Bergenheim T, Krauss JK. Bilateral deep brain stimulation for cervical dystonia in patients with previous peripheral surgery. Mov Disord; 2012;27(2):301-304

Cordes AL, Jahn K, Hass R, Schwabe K, Weissinger EM, Ganser A, Götz F, Dengler R, Krauss JK, Petri S. Intramedullary spinal cord implantation of human CD34(+) umbilical cord-derived cells in ALS. Amyotroph Lateral Scler; 2011;12(5):325-330

de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, Mills K, Mitsumoto H, Nodera H, Shefner J, Swash M. The Awaji criteria for diagnosis of ALS. Muscle Nerve; 2011;44(3):456-7; author reply 457

de la Roche J, Buchholz V, Dengler R, Haeseler G, Leuwer M, Ahrens J. Paracetamol fails to positively modulate and directly activate chloride currents in human alpha1-glycine receptors. Pharmacology; 2011;87(1-2):115-120

Dengler R. El Escorial or Awaji Criteria in ALS diagnosis, what should we take? Clin Neurophysiol; 2012;123(2):217-218

Ding XQ, Kollewe K, Blum K, Körner S, Kehbel S, Dengler R, Lanfermann H, Petri S. Value of quantitative analysis of routine clinical MRI sequences in ALS. Amyotroph Lateral Scler; 2011;12(6):406-413

Doganci B, Breimhorst M, Hondrich M, Rodriguez-Raecke R, May A, Birklein F. Expectations modulate long-term heat pain habituation. Eur J Pain; 2011;15(4):384-388

Dressler D. Five-year experience with incobotulinumtoxinA (Xeomin((R))): the first botulinum toxin drug free of complexing proteins. Eur J Neurol; 2012;19(3):385-389

Dressler D. Nonprimary dystonias. Handb Clin Neurol; 2011;100:513-538

Dressler D, Storch A, Sieb JP. Klinische Pharmakologie von Apomorphin. Aktuelle Neurologie, Supplement; 2011;38(SUPPL. 1):S3-S6

Dressler Dirk, Wohlfahrt Kai, Meyer-Rogge Ellen, Wiest Luitgard, Bigalke Hans. Antibody-Induced Failure of Botulinum Toxin A Therapy in Cosmetic Indications. Dermatologic Surgery; 2010;36:2182-2187

Ehrenreich H, Kästner A, Weissenborn K, Streeter J, Sperling S, Wang KK, Worthmann H, Hayes RL, Von Ahsen N, Kastrup A, Jeromin A, Herrmann M. Circulating damage marker profiles support a neuroprotective effect of erythropoietin in ischemic stroke patients. Mol Med; 2011;DOI: 10.2119/molmed.2011.00259.

Foerch C, Niessner M, Back T, Bauerle M, De Marchis GM, Ferbert A, Grehl H, Hamann GF, Jacobs A, Kastrup A, Klimpe S, Palm F, Thomalla G, Worthmann H, Sitzer M, on behalf of the BE FAST Study Group. Diagnostic Accuracy of Plasma Glial Fibrillary Acidic Protein for Differentiating Intracerebral Hemorrhage and Cerebral Ischemia in Patients with Symptoms of Acute Stroke. Clin Chem; 2012;58(1):237-245

Garde N, Skripuletz T, Pul R, Berding G, Weissenborn K, Trebst C. Visual Hallucinations in Charles Bonnet Syndrome Can Be Seen in Fluorodeoxyglucose-PET. J Neuropsychiatry Clin Neurosci; 2011;23(4):E38-9

Gold R, Linker RA, Stangel M. Fumaric acid and its esters: An emerging treatment for multiple sclerosis with antioxidative mechanism of action. Clin Immunol; 2012;142(1):44-48

Greinacher A, Friesecke S, Abel P, Dressel A, Stracke S, Fiene M, Ernst F, Selleng K, Weissenborn K, Schmidt BM, Schiffer M, Felix SB, Lerch MM, Kielstein JT, Mayerle J. Treatment of severe neurological deficits with IgG depletion through immunoadsorption in patients with Escherichia coli O104:H4-associated haemolytic uraemic syndrome: a prospective trial. Lancet; 2011;378(9797):1166-1173

Grigull L, Sykora KW, Tenger A, Bertram H, Meyer-Marcotty M, Hartmann H, Bültmann E, Beilken A, Zivicnjak M, Mynarek M, Osthaus AW, Schilke R, Kollewe K, Lücke T. Variable disease progression after successful stem cell transplantation: Prospective follow-up investigations in eight patients with Hurler syndrome. Pediatr Transplant; 2011;15(8):861-869

Gudi V, Skuljec J, Yildiz O, Frichert K, Skripuletz T, Moharregh-Khiabani D, Voss E, Wissel K, Wolter S, Stangel M. Spatial and temporal profiles of growth factor expression during CNS demyelination reveal the dynamics of repair priming. PLoS One; 2011;6(7):e22623

Heeren M, Weissenborn K, Arvanitis D, Bokemeyer M, Goldbecker A, Tountopoulou A, Peschel T, Grosskreutz J, Hecker H, Buchert R, Berding G. Cerebral glucose utilisation in hepatitis C virus infection-associated encephalopathy. J Cereb Blood Flow Metab; 2011;31(11):2199-2208

Herder V, Hansmann F, Stangel M, Skripuletz T, Baumgärtner W, Beineke A. Lack of cuprizone-induced demyelination in the murine spinal cord despite oligodendroglial alterations substantiates the concept of site-specific susceptibilities of the central nervous system. Neuropathol Appl Neurobiol; 2011;37(6):676-684

Heurich B, El Idrissi NB, Donev RM, Petri S, Claus P, Neal J, Morgan BP, Ramaglia V. Complement upregulation and activation on motor neurons and neuromuscular junction in the SOD1 G93A mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. J Neuroimmunol; 2011;235(1-2):104-109

Kamm C, Uflacker N, Asmus F, Schrader C, Wolters A, Wittstock M, Pahnke J, Gasser T, Volkmann J, Münchau A, Hagenah J, Benecke R, Klein C, Lohmann K. No evidence for THAP1/DYT6 variants as disease modifiers in DYT1 dystonia. Mov Disord; 2011;26(11):2136-2137

Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Kappos L, Montalban X, Pelletier J, Stites T, Wu S, Holdbrook F, Zhang-Auberson L, Francis G, Cohen JA, TRANSFORMS Study Group. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. Lancet Neurol; 2011;10(6):520-529

Knippenberg S, Thau N, Schwabe K, Dengler R, Schambach A, Hass R, Petri S. Intraspinal Injection of Human Umbilical Cord Blood-Derived Cells Is Neuroprotective in a Transgenic Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Neurodegener Dis; 2011;DOI: 10.1159/000331327

Kollewe K, Koerner S, Ilsemann J, Mohammadi B, Krampfl K, Dengler R, Petri S. Nerve compression syndromes in ALS: a retrospective analysis in 554 patients. Amyotroph Lateral Scler; 2011;12(5):349-351

Körner S, Kollewe K, Fahlbusch M, Zapf A, Dengler R, Krampfl K, Petri S. Onset and spreading patterns of upper and lower motor neuron symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve; 2011;43(5):636-642

Li N, Wang Y, Wang W, Ma L, Xue J, Weissenborn K, Dengler R, Worthmann H, Wang DZ, Gao P, Liu L, Wang Y, Zhao X. Contrast Extravasation on Computed Tomography Angiography Predicts Clinical Outcome in Primary Intracerebral Hemorrhage: A Prospective Study of 139 Cases. Stroke; 2011;42(12):3441-3446

Lindquist S, Hassinger S, Lindquist JA, Sailer M. The balance of pro-inflammatory and trophic factors in multiple sclerosis patients: effects of acute relapse and immunomodulatory treatment. Mult Scler; 2011;17(7):851-866

Lindquist S, Karitkina D, Langnaese K, Posevitz-Fejfar A, Schraven B, Xavier R, Seed B, Lindquist JA. Phosphoprotein associated with glycosphingolipid-enriched microdomains differentially modulates SRC kinase activity in brain maturation. PLoS One; 2011;6(9):e23978

Lindquist S, Stangel M. Update on treatment options for Lambert-Eaton myasthenic syndrome: focus on use of amifampridine. Neuropsychiatr Dis Treat; 2011;7:341-349

May A, Rodriguez-Raecke R, Schulte A, Ihle K, Breimhorst M, Birklein F, Jürgens TP. Within-session sensitization and between-session habituation: A robust physiological response to repetitive painful heat stimulation. EJP; 2011;16(3):401-409

Milenkova M, Mohammadi B, Kollewe K, Schrader C, Fellbrich A, Wittfoth M, Dengler R, Münte TF. Intertemporal choice in Parkinson's disease. Mov Disord; 2011;26(11):2004-2010

Mohammadi B, Kollewe K, Samii A, Beckmann CF, Dengler R, Münte TF. Changes in resting-state brain networks in writer's cramp. Hum Brain Mapp; 2012;33(4):840-848

Nager W, Krauss JK, Heldmann M, Marco-Pallares J, Capelle HH, Lutjens G, Bolat S, Dengler R, Munte TF. Human hypothalamus shows differential responses to basic motivational stimuli-an invasive electrophysiology study. Neuroscience; 2011;189:330-336

Ndung'u M, Härtig W, Wegner F, Mwenda JM, Low RW, Akinyemi RO, Kalaria RN. CEREBRAL Abeta(42) DEPOSITS AND MICROVASCULAR PATHOLOGY IN AGEING BABOONS. Neuropathol Appl Neurobiol; 2011;DOI: 10.1111/j.1365-2990.2011.01246.x

Neymotin A, Calingasan NY, Wille E, Naseri N, Petri S, Damiano M, Liby KT, Risingsong R, Sporn M, Beal MF, Kiaei M. Neuroprotective effect of Nrf2/ARE activators, CDDO ethylamide and CDDO trifluoroethylamide, in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. Free Radic Biol Med; 2011;51(1):88-96

O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman MS, TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med; 2011;365(14):1293-1303

Payan CA, Viallet F, Landwehrmeyer BG, Bonnet AM, Borg M, Durif F, Lacomblez L, Bloch F, Verny M, Fermanian J, Agid Y, Ludolph AC, Leigh PN, Bensimon G, NNIPPS Study Group. Disease severity and progression in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: validation of the NNIPPS-Parkinson Plus Scale. PLoS One; 2011;6(8):e22293

Roessner V, Wittfoth M, Schmidt-Samoa C, Rothenberger A, Dechent P, Baudewig J. Altered motor network recruitment during finger tapping in boys with tourette syndrome. Hum Brain Mapp; 2012;33(3):666-675

Rolland Y, Verin M, Payan CA, Duchesne S, Kraft E, Hauser TK, Jarosz J, Deasy N, Defevbre L, Delmaire C, Dormont D, Ludolph AC, Bensimon G, Leigh PN, NNIPPS Study Group. A new MRI rating scale for progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: validity and reliability. J Neurol Neurosurg Psychiatry; 2011;82(9):1025-1032

Schrader C, Capelle HH, Kinfe TM, Blahak C, Bäzner H, Lütjens G, Dressler D, Krauss JK. GPi-DBS may induce a hypokinetic gait disorder with freezing of gait in patients with dystonia. Neurology; 2011;77(5):483-488

Skripuletz T, Miller E, Grote L, Gudi V, Pul R, Voss E, Skuljec J, Moharregh-Khiabani D, Trebst C, Stangel M. Lipopolysaccharide delays demyelination and promotes oligodendrocyte precursor proliferation in the central nervous system. Brain Behav Immun; 2011;25(8):1592-1606

Skripuletz T, Pul R, Wurster U, Peest D, Dengler R, Stangel M. B-cell lymphoma infiltration of cerebrospinal fluid with minimal symptoms and benign course. J Clin Neurosci; 2011;18(7):978-980

Skuljec J, Gudi V, Ulrich R, Frichert K, Yildiz O, Pul R, Voss EV, Wissel K, Baumgärtner W, Stangel M. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in cuprizone-induced demyelination and remyelination of brain white and gray matter. J Neuropathol Exp Neurol; 2011;70(9):758-769

Skuljec J, Sun H, Pul R, Benardais K, Ragancokova D, Moharregh-Khiabani D, Kotsiari A, Trebst C, Stangel M. CCL5 induces a pro-inflammatory profile in microglia in vitro. Cell Immunol; 2011;270(2):164-171

Stangel M. Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie: Immuntherapie. MedReport; 2011;35(27):7

Stangel M. Multifokale Motorische Neuropathie: Frühe Gabe von Immunglobulin schützt die Axone. InFo Neurol Psychiat; 2011;13(2):18-19

Stangel M. Stellenwert intravenöser Immunglobuline in der Therapie der Multiplen Sklerose. Arzneimitteltherapie; 2011;29(10):305-309

Stangel M, Kieseier BC. Neue Entwicklungen bei CIDP und MMN. Aktuelle Neurol; 2011;38(6):284-291

Swarup V, Phaneuf D, Dupré N, Petri S, Strong M, Kriz J, Julien JP. Deregulation of TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis triggers nuclear factor kappaB-mediated pathogenic pathways. J Exp Med; 2011;208(12):2429-2447

Tacik P, Schrader C, Weber E, Dressler D. Albert Schweitzer: A patient with writer's cramp. Parkinsonism Relat Disord; 2011;

Teismann IK, Warnecke T, Suntrup S, Steinsträter O, Kronenberg L, Ringelstein EB, Dengler R, Petri S, Pantev C, Dziewas R. Cortical processing of swallowing in ALS patients with progressive dysphagia-a magnetoencephalographic study. PLoS One; 2011;6(5):e19987

The EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis:, Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, Van Damme P, Hardiman O, Kollewe K, Morrison KE, Petri S, Pradat PF, Silani V, Tomik B, Wasner M, Weber M. EFNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS) - revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol; 2012;19(3):360-375

Trebst C, Bronzlik P, Kielstein JT, Schmidt BM, Stangel M. Immunoadsorption Therapy for Steroid-Unresponsive Relapses in Patients with Multiple Sclerosis. Blood Purif; 2011;33(1-3):1-6

Tryc AB, Alwan G, Bokemeyer M, Goldbecker A, Hecker H, Haubitz M, Weissenborn K. Cerebral metabolic alterations and cognitive dysfunction in chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant; 2011;26(8):2635-2641

Tumani H, Deisenhammer F, Giovannoni G, Gold R, Hartung HP, Hemmer B, Hohlfeld R, Otto M, Stangel M, Wildemann B, Zettl UK. Revised McDonald criteria: the persisting importance of cerebrospinal fluid analysis. Ann Neurol; 2011;70(3):520; author reply 521

Voß EV, Skuljec J, Gudi V, Skripuletz T, Pul R, Trebst C, Stangel M. Characterisation of microglia during de- and remyelination: Can they create a repair promoting environment? Neurobiol Dis; 2012;45(1):519-528

Walter U, Buttkus F, Benecke R, Grossmann A, Dressler D, Altenmüller E. Sonographic alteration of lenticular nucleus in focal task-specific dystonia of musicians. Neurodegener Dis; 2012;9(2):99-103

Weissenborn K. Parkinsonism in patients with cirrhosis: coincidence or consequence? Liver Int; 2011;31(5):592-594

Willenbrock S, Knippenberg S, Meier M, Hass R, Wefstaedt P, Nolte I, Murua Escobar H, Petri S. In Vivo MRI of Intraspinally Injected SPIO-labelled Human CD34+ Cells in a Transgenic Mouse Model of ALS. In Vivo; 2012;26(1):31-38

Worthmann H, Chen S, Martens-Lobenhoffer J, Li N, Deb M, Tryc AB, Goldbecker A, Dong Q, Kielstein JT, Bode-Boger SM, Weissenborn K. High Plasma Dimethylarginine Levels are Associated with Adverse Clinical Outcome After Stroke. J Atheroscler Thromb; 2011;18(9):753-761

Worthmann H, Kempf T, Widera C, Tryc AB, Goldbecker A, Ma YT, Deb M, Tountopoulou A, Lambrecht J, Heeren M, Lichtinghagen R, Wollert KC, Weissenborn K. Growth Differentiation Factor 15 Plasma Levels and Outcome after Ischemic Stroke. Cerebrovasc Dis; 2011;32(1):72-78

Woywodt A, Gerdes S, Ahl B, Erdbruegger U, Haubitz M, Weissenborn K. Circulating Endothelial Cells and Stroke: Influence of Stroke Subtypes and Changes During the Course of Disease. J Stroke Cerebrovasc Dis; 2011;DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.11.003

Übersichtsarbeiten

Hartung HP, Berger J, Wiendl H, Meier U, Stangel M, Aktas O, Kieseier B, Radü E-W, Buttmann M, Gold R. Therapie der Multiplen Sklerose mit monoklonalen Antikörpern: Aktualisierte Empfehlungen zum Umgang mit Natalizumab im Rahmen eines Expertenmeetings. Aktuelle Neurol; 2011;38(1):2-11

Körner S, Petri S, Dengler R, Kollewe K. Amyotrophe Lateralsklerose. Nervenheilkunde; 2011;30(10):755-763

Li N, Worthmann H, Deb M, Chen S, Weissenborn K. Nitric oxide (NO) and asymmetric dimethylarginine (ADMA): their pathophysiological role and involvement in intracerebral hemorrhage. Neurol Res; 2011;33(5):541-548

Petri S, Meyer T. Motoneuronerkrankungen. Familiäre ALS, SMA, HMN Familial ALS, SMA and HMN. Nervenarzt; 2011;82(6):697-706

Pul R, Dodel R, Stangel M. Antibody-based therapy in Alzheimer's disease. Expert Opin Biol Ther; 2011;11(3):343-357

Skripuletz T, Gudi V, Hackstette D, Stangel M. De- and remyelination in the CNS white and grey matter induced by cuprizone: the old, the new, and the unexpected. Histol Histopathol; 2011;26(12):1585-1597

Trebst C, Berthele A, Jarius S, Kümpfel T, Schippling S, Wildemann B, Wilke C, Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS). Diagnostik und Therapie der Neuromyelitis optica. Konsensusempfehlungen der Neuromyelitis optica Studiengruppe. Nervenarzt; 2011;82(6):768-777

Trebst C, Raab P, Voss EV, Rommer P, Abu-Mugheisib M, Zettl UK, Stangel M. Longitudinal extensive transverse myelitis-it's not all neuromyelitis optica. Nat Rev Neurol; 2011;7(12):688-698

Voss E, Raab P, Trebst C, Stangel M. Clinical approach to optic neuritis: pitfalls, red flags and differential diagnosis. Ther Adv Neurol Disord; 2011;4(2):123-134

Warnke C, Adams O, Hartung HP, Gold R, Hemmer B, Hohlfeld R, Stangel M, Zipp F, Wiendl H, Kieseier BC. Risikostratifizierung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie unter Natalizumab: Empfehlungen zur JC-Virus-Serologie. Nervenarzt; 2011;82(10):1314-1319

Buchbeiträge, Monografien

Weissenborn K. Metabolische Enzephlapathien. In: Berlit Peter[Hrsg.]: Klinische Neurologie: mit 363 Tabellen. 3., erw. und voll. überarb. Aufl.Berlin u.a.: Springer Medizin, 2011. S. 823-836

Herausgeberschaften

Stangel Martin, Mäurer M[Hrsg.]: Autoimmunerkrankungen in der Neurologie: Diagnostik und Therapie. Berlin u.a.: Springer Medizin, 2011. S. XIV, 277 S.

Abstracts

2011 wurden 25 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Kollewe, Katja (PD Dr. med.): Untersuchungen des klinischen Verlaufs der Amytrophen Lateralsklerose mit Hilfe von Datenbankanalysen und funktioneller Bildgebung.

Wegner, Florian (PD Dr. med.): Funktionelle Analyse von liganden- und spannungsabhängigen Ionenkanälen in humanen neuralen Stammzellen.

Promotionen

Böselt, Sebastian (Dr. med.): Differentielle Expression der Sirtuine in Rückenmark und Motorcortex bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS): eine in situ Hybridisierungsstudie.

Elsharkawy, Alaa Eldin (Dr. med.): Langzeit-Outcome nach temporalen und extratemporalen epilepsiechirurgischen Eingriffen im Erwachsenenalter.

Fahlbusch, Marion (Dr. med.): Ursprung und Ausbreitungsmuster von Symptomen des oberen und unteren Motoneurons bei der amyotrophen Lateralsklerose.

Knippenberg, Sarah (PhD): Studies on the therapeutic potential of adult stem cells in the G93A animal model of amyotrophic lateral sclerosis (ALS).

Lambrecht, Jürgen (Dr. med.): The focus of attention at the virtual cocktail party: electrophysiological evidence.

Lührs, Anke (Dr. med.): Quantitative Digitographie mit Hilfe der MIDI-Technologie zur Charakterisierung und Quantifizierung von Feinmotorikstörungen bei idiopathischem Parkinson-Syndrom.

Meywirth, Jan (Dr. med.): Funktioneller Nachweis der Expression von liganden-aktivierten Ionenkanälen auf neuronalen Progenitorzellen der Ratte unter Zellkulturbedingungen.

Palliyodil, Annamma Karia (Dr. med.): Lebensqualität und Zufriedenheit von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) nach perkutaner endoskopischer Gastrostomie und/oder Installation einer nicht-invasiveninvasiven Heimbeatmung.

Skuljec, Jelena (PhD): The role of monocytes in remyelination and repair processes in the CNS.

Stipendien

Henning, Pflugrad: Felgenhauer Stipendium der Deutschen Gesellschaft für Neurologie.

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 Commitee der International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN); Mitglied des Executive Boards von „Clinical Neurophysiology“;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 (DMSG); 1. Vorsitzender: Myelin-Netzwerk e.V.; Gutachter für verschiedene Journale (Akt Neurol, Arch Neurol, Brain Behav Immunol, Brain Res, Exp Neurol, J Neuroimmunol, J Neuroinflamm, Neurosci Lett, PLoS one und Gesellschaften (French Natl Research Agency, DFG, Fonds National Recherche Luxemburg, U.K. MS Society, Universität Münster); Academic Editor: PLoS one 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), World Federation of Neurology, Association of Parkinsonism and Related Disorders: Full Member Medical Advisory Boards: We Move Inc., New York, USA; National Spasmodic Torticollis Association, Los Angeles, 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: Adjunct Professor, University of Massachusets, Dartmouth, MA, USA, Co-Director, We Move Inc, New York, USA, Co-Founder, Centro Estudios de Transtornos del Movimento (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 Scientifi c 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; Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie; Society for Neuroscience; Gutachtertätigkeit für verschiedene Zeitschriften (Neurology, 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 (Deutsche Forschungsgemeinschaft, Deutsche Gesellschaf tfür Muskelkranke, Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC), ALS/MND Association, Wellcome Trust).

Wegner, Florian (PD Dr.): Mitgliedschaft im Zentrum systemische Neurowissenschaften Hannover.

Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie

Direktor: Prof. Dr. Stefan Bleich

Tel.: 0511/532-6571 • E-Mail: bleich.stefan@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/psychiatrie.html

Forschungsprofil

Die Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie zeichnet sich durch ein breites Spektrum der wissenschaftlichen Arbeit aus. Hierzu zählen insbesondere die Forschungsschwerpunkte Neurobiologie, molekulare Neurowissenschaften, Versorgungsforschung, Suchtforschung und Sexualmedizin. Es wird dabei ein integratives Konzept klinischer Forschung und die Förderung von Projekten der Grundlagenforschung im Rahmen des Zentrums für Systemische Neurowissenschaften Hannover (ZSN) verfolgt. Hervorzuheben sind Erfolge in der Erforschung der neurobiologischen Mechanismen des Substanzverlangens („Craving") bei Alkoholabhängigkeit und der spezifischen Psychopathologie bei Essstörungen (Schwerpunktforschung im Bereich der Epigenetik). Ferner sind Untersuchungen unter Anwendung bildgebender Verfahren bei Psychosen und anderen Krankheitsbildern sowie Projekte im Bereich stoff-ungebundener Abhängigkeiten (insb. Medien- und Glückspielabhängigkeit) zu nennen. Im Bereich der Psychosen werden systemische Benhandlungsansätze entwickelt. Zahlreiche Forschungsarbeiten mit nationaler und internationaler Drittmittelförderung wurden in den vergangenen Jahren durch Forschungspreise ausgezeichnet. Besondere wissenschaftliche Schwerpunkte der Klinik liegen in folgenden Bereichen:

- Abhängigkeitserkrankungen von Alkohol, Medikamenten und Drogen
- Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)
- Bipolare Erkrankungen
- Burn-Out-Syndrome
- Depressionen
- Essstörungen
- Genetik
- Glücksspielsucht
- Interaktion mentaler und kardiometabolischer Erkrankungen
- Interkulturelle Psychiatrie
- Medienabhängigkeit (insb. Computerspielsucht)
- Neuroepigenetik
- Neuropeptide
- Psychotherapieforschung
- Psychotische Erkrankungen
- Sexualmedizin
- Synästhesie
- Tourette-Syndrom und andere Tic-Störungen
- Versorgungsforschung

Forschungsprojekte

Psychisch Kranke werden leicht zum Schwergewicht: Kardiometabolische Veränderungen bei Patienten mit schweren psychischen Erkrankungen

Patienten mit schweren psychischen Erkrankungen, beispielsweise einer Schizophrenie, Depression oder bipolaren Störung, leiden vermehrt unter körperlichen Erkrankungen und einer eingeschränkten Lebenserwartung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Der Anstieg der Mortalität ist dabei nicht primär die Folge einer erhöhten Suizidrate, wie häufig geglaubt wird. Zwar ist die Suizidrate bei Patienten mit schweren psychischen Erkrankungen erhöht, dies erklärt aber nur einen kleineren Teil der Varianz. Das erhöhte Mortalitätsrisiko von Patienten mit schweren psychischen Erkrankungen geht zum überwiegenden Teil auf eine erhöhte bzw. vorzeitige Sterblichkeit an kardiovaskulären Erkrankungen zurück. Noch vor 10 Jahren wurden vor allem ungünstige Lebensstilfaktoren (Ernährungsgewohnheiten, mangelnde körperliche Fitness, Substanzkonsum) als ursächlich für die erhöhte Mortalität angesehen. Dieses Erklärungsmuster greift zu kurz: Vielmehr beginnen wir derzeit zu verstehen, dass zentrale, zerebrale Prozesse eng mit peripheren Systemen in Wechselwirkung stehen und für das erhöhte Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verantwortlich sind.

Veränderungen im Glukose- und Lipidstoffwechsel sind seit den 70iger Jahren bei Patienten mit Depression und Schizophrenie beobachtet worden, seit Ende der 90iger Jahre steht das Thema zunehmend im Fokus interdisziplinärer Forschungsprojekte. Besonders die rasante Zunahme von Adipositas, Typ-2 Diabetes Mellitus, die vergleichsweise hohe Prävalenz schwerer psychischer Erkrankungen und der Einfluss einer psychopharmakologischen Behandlung auf kardiometabolische Risikofaktoren befeuert diesen Forschungszweig.

Kardiometabolische Risikofaktoren, vor allem das metabolische Syndrom, sind grundsätzlich beeinflussbar. Daher konzentrieren sich die Anstrengungen auf epidemiologische Untersuchungen zur Assoziation des metabolischen Syndroms mit psychischen Erkrankungen, die Identifikation von Frühindikatoren, die Erstellung von pathophysiologischen Modellen zur Erklärung des Zusammenhangs zwischen „Herz- und Hirnerkrankungen" und in der Entwicklung von Empfehlungen zu einem krankheitsbezogenen Monitoring.

Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe ergaben eine 2-3fach erhöhte Prävalenz des metabolischen Syndroms bei Patienten mit unipolarer Depression, Alkoholabhängigkeit und der Borderline-Persönlichkeitsstörung. Diese Ergebnisse wurden für konfundierende Variablen wie beispielsweise sportliche Aktivität, Ernährungsgewohnheiten und Substanzgebrauch kontrolliert und sind im Licht vergleichbarer Studien als robust anzusehen. Des weiteren fanden wir eine Veränderung der „Körperzusammensetzung", d.h. der relativen Verteilung von Fettgewebe, Muskelmasse und Knochenmasse. Bei depressiven Patienten lässt sich schon im Alter von 40Jahren eine signifikante Abnahme der Knochendichte, und eine Zunahme des endokrin aktiven viszeralen Fettgewebes beobachten. Letzteres korreliert mit der relativen Insulinresistenz und ist damit ein Risikofaktor für die spätere Entwicklung eines Typ-2 Diabetes Mellitus.

Weitere Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe konnten zeigen, dass das Risiko für arterosklerotische Veränderungen bei Patienten mit Major Depression größer als bei nicht-depressiven Vergleichsgruppen. Untersuchungen zur Intima-Media-Dicke, einem Risikofaktor für die Entwicklung der koronaren Arterosklerose, ergaben bei depressiven Patienten eine Verdickung dieser Gefäßschicht. Zusammengefasst lassen sich schon bei jungen Patienten mit Major Depression eine Reihe von Risikofaktoren darstellen, die die Patienten zu einer „high-risk"-Gruppe für die Entwicklung kardiometabolischer Erkrankungen macht.

Unklar war bisher, ob auch das epikardiale Fettgewebe bei Depression vergrößert ist. Epikardiales Fettgewebe hat physiologisch die Funktion, den Herzmuskel mit Lipiden zu versorgen. Eine unverhältnismäßige Vergrößerung des epikardialen Fettgewebes wurde allerdings als Risikofaktor für Myokardinfarkte diskutiert. In einer aktuellen Untersuchung, die wir in Kooperation mit dem Institut für Radiologie und dem Lehrstuhl für Sportmedizin durchgeführt haben, zeigte sich eine Vergrößerung des epikardialen Fettgewebes bei Patienten mit Depression im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Diese Veränderungen waren nach einer individualisierten Sporttherapie rückläufig.

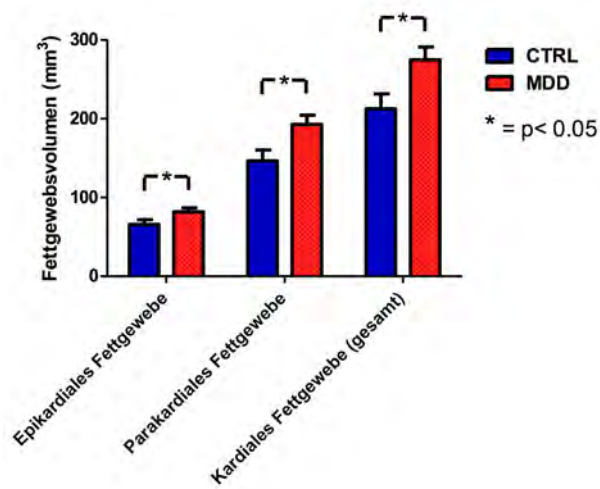


Abb. 1: Vergrößertes epikardiales Fettgewebe bei Patienten mit Major Depression (MDD, N=33) im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (N=25)

Wie hängen diese Aspekte pathophysiologisch zusammen? Gibt es möglicherweise ein Modell, welches zerebrale und periphere Stoffwechselprozesse verbinden hilft?

Ansätze zu einer gemeinsamen pathophysiologischen Erklärung wurden bislang vor allem bei der Depression beforscht. Wegweisend waren die Arbeiten zum Konzept des „egoistischen Gehirns", einem Modell welches die zentrale Energieversorgung des Gehirns in den Mittelpunkt der Überlegungen stellt. Die Hauptideen dieser Theorie sind, dass das Gehirn prioritär seine eigene Energieversorgung sichert (im Zweifel zulasten anderer Organe), dass der zentrale Energiemetabolismus von ATP-sensitiven Kaliumkanälen in engen Grenzen gesteuert wird, und dass im Fall eines Energiedefizits eine Aktivierung des Stresshormonsystems und/ oder eine Aktivierung der Appetitregulation vorgenommen wird.

Was könnte dieses Modell für die Erklärung des Zusammenhangs zwischen Depression und kardiometabolischen Erkrankungen beisteuern? Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen zeigen eine verminderte zentrale Glukoseaufnahme bei depressiven Episoden, die als relative Neurogukopenie interpretiert wurden. Eigene Ergebnisse untermauern, dass im Rahmen aktueller depressiver Episoden die periphere und zentrale Glukoseaufnahme verändert sind. Eine mögliche Schlussfolgerung ist, dass Depression ein Zustand mit zentraler Energiemangelversorgung ist, in dessen Folge das Stresshormonsystem (bei typischer Major Depression) und das appetitregulierende System (bei atypischer Depression) aktiviert werden mit dem Ziel, der zentralen Neuroglukopenie entgegenzuwirken.

Mit dieser Modellvorstellung können viele scheinbar disparate Phänomene bei Depression in ein gemeinsames Modell überführt werden. Die Aktivitätsänderung des Stresshormonsystems, Veränderungen im Immunsystem und im Angiogenesystem könnten im Dienst der zentralen Energieversorgung stehen, da alle genannten Systeme direkt oder indirekt mit dem peripheren Glukosestoffwechsel in Wechselwirkung stehen.

Bleibt die Frage, wie und bei welchen Patienten mit psychischen Erkrankungen ein geeignetes Monitoring durchzuführen ist. Hierzu wurde ein Positionspapier zusammen mit der European Psychiatric Association (EPA), der European Association for the Study of Diabetes (EASD) und der European Society of Cardiology (ESC) entwickelt. Das Positionspapier sieht den Psychiater als zentrale Schaltstelle in der Identifikation von Risikopatienten und der Koordination mit anderen Fachdisziplinen.

Zusammengefasst hat sich unser Wissen über die Interaktion zwischen schweren psychischen Störungen und kardiometabolischen Erkrankungen in den letzten Jahren wesentlich erweitert. Schwer psychisch kranke Patienten sind eine Hochrisikogruppe für die Entwicklung metabolischer Erkrankungen wie Typ-2 Diabetes Mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen. Klinisch sind noch große Anstrengungen erforderlich, um eine entsprechende umfassende Versorgung zu gewährleisten. Dazu gehört auch die Entwicklung gezielter, präventiver Interventionen.

■ Projektleitung: Kahl, Kai G. (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Schweiger, Ulrich (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, UK-SH, Campus Lübeck, Möbus, Susanne (Prof. Dr. rer. nat.), Insitut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Universitätsklinikum Essen, Correll, Christoph (Prof. Dr. med.), Albert Einstein College of Medicine, New York, U.S.A, Cordes, Joachim (Dr. med.), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Düsseldorf; Förderung: Forschungsförderungsprogramm der Medizinischen Fakultät zu Lübeck

Weitere Forschungsprojekte

Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie (AMSP)

■ Projektleitung: Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.), Toto, Sermin (Dr. med.); Kooperationspartner: 60 psychiatrische Kliniken in Deutschland, Österreich und der Schweiz; Förderung: AstraZeneca GmbH, Bayer Vital GmbH, Essex Pharma GmbH, Janssen-Cilag GmbH, Lundbeck GmbH

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)

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

Koordination und Planung der Psychiatrie in Niedersachsen

■ Projektleitung: Elgeti, Hermann (Dr. med.); Kooperationspartner: Schmidt, Stefan, Zentrum für Informationsmanagement (ZIMt) der MHH, Bott, Oliver J. (Prof. Dr.), Medizinische Informatik der Fachhochschule Hannover (MDI FHH) und Studenten, Wichelhaus, Daniel P. (Prof. Dr. med. Dr. phil.), HSHM / Wirtschaft und Informatik der Fachhochschule Hannover (WI FHH), Firnenburg, Clemens, Medizinischer Dienst der Krankenkassen Niedersachsen (MDKN), Bartusch, Stefan (Dr. med.), Sozialpsychiatrische Poliklinik List der MHH, Brüggemann, Bernd (PD Dr. med.), Ameos Klinikum Hildesheim; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Soziales, Frauen, Familie und Gesundheit

Psychiatrieberichterstattung Region Hannover

■ Projektleitung: Elgeti, Hermann (Dr. med.); Kooperationspartner: Schmidt, Stefan, Zentrum für Informationsmanagement (ZIMt) der MHH, Bott, Oliver J. (Prof. Dr.), Medizinische Informatik der Fachhochschule Hannover (MDI FHH) und Studenten, Wichelhaus, Daniel P. (Prof. Dr. med. Dr. phil.), HSHM / Wirtschaft und Informatik der Fachhochschule Hannover (WI FHH), Firnenburg, Clemens, Medizinischer Dienst der Krankenkassen Niedersachsen (MDKN), Bartusch, Stefan (Dr. med.), Sozialpsychiatrische Poliklinik List der MHH, Brüggemann, Bernd (PD Dr. med.), Ameos Klinikum Hildesheim; Förderung: Region Hannover

Psychiatrieberichterstattung Vorarlberg

■ Projektleitung: Elgeti, Hermann (Dr. med.); Kooperationspartner: Schmidt, Stefan, Zentrum für Informationsmanagement (ZIMt) der MHH, Bott, Oliver J. (Prof. Dr.), Medizinische Informatik der Fachhochschule Hannover (MDI FHH) und Studenten, Wichelhaus, Daniel P. (Prof. Dr. med. Dr. phil.), HSHM / Wirtschaft und Informatik der Fachhochschule Hannover (WI FHH), Firnenburg, Clemens, Medizinischer Dienst der Krankenkassen Niedersachsen (MDKN), Bartusch, Stefan (Dr. med.), Sozialpsychiatrische Poliklinik List der MHH, Brüggemann, Bernd (PD Dr. med.), Ameos Klinikum Hildesheim; Förderung: Amt der Vorarlberger Landesregierung

Systematische Planung und Evaluation von Integrationshilfen in Vorarlberg

■ Projektleitung: Elgeti, Hermann (Dr. med.); Kooperationspartner: Schmidt, Stefan, Zentrum für Informationsmanagement (ZIMt) der MHH, Bott, Oliver J. (Prof. Dr.), Medizinische Informatik der Fachhochschule Hannover (MDI FHH) und Studenten, Wichelhaus, Daniel P. (Prof. Dr. med. Dr. phil.), HSHM / Wirtschaft und Informatik der Fachhochschule Hannover (WI FHH), Firnenburg, Clemens, Medizinischer Dienst der Krankenkassen Niedersachsen (MDKN), Bartusch, Stefan (Dr. med.), Sozialpsychiatrische Poliklinik List der MHH, Brüggemann, Bernd (PD Dr. med.), Ameos Klinikum Hildesheim; Förderung: Amt der Vorarlberger Landesregierung

Effekte von Cannabinoiden auf synaptische Verbindungen im Zellkulturmodell

■ Projektleitung: Frieling, Helge (Prof. Dr. med.), Jahn, Kirsten (Dr. med. PhD); Förderung: HiLF MHH

Epigenetische Untersuchung bei Anorexia nervosa - Eine Longitudinalstudie

■ Projektleitung: Frieling, Helge (Prof. Dr. med.), Kotsiari, Alexandra (Dr. rer. nat); Kooperationspartner: EDNET - Forschungsverbund zu Essstörungen (Sprecherin Prof. Dr. M. de Zwaan); Förderung: BMBF

Genetische Regulation der HPA-Achse bei Patienten mit Opiatabhängigkeit

■ Projektleitung: Frieling, Helge (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Walther, Marc (PD Dr. med.), PUK Basel, Bereich Abhängigkeitserkrankungen; Förderung: SNF

Oxytocin und Bindung bei psychischen Erkrankungen - genetische und epigenetische Aspekte

■ Projektleitung: Frieling, Helge (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Reiner, Iris (Dr. phil.), Universitätsmedizin Mainz, Klinik für Psychosomatik; Förderung: Lotte-Köhler-Stiftung

TrEPS - Trauma und epigenetische Regulation

■ Projektleitung: Frieling, Helge (Prof. Dr. med.), Kotsiari, Alexandra (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Henniger, Stefan (Dr. med.), de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.), Psychosomatik, MHH

Untersuchung des Effekts von Ethanol auf die Regulation und Expression von ALDH-2 und anderen Genen des Ethanol-Stoffwechsels in vivo und in vitro

■ Projektleitung: Frieling, Helge (Prof. Dr. med.), Rhein, Mathias (Dr. rer. nat.), Hillemacher, Thomas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Tsikas, Dimitrios (Prof. Dr. rer. nat.), MHH, Institut für Klinische Pharmakologie

Nitric oxide metabolism in alcohol dependence - a translational study

■ Projektleitung: Haschemi-Nassab, Mani, Hillemacher, Thomas (PD Dr. med.), Rhein, Matthias (Dr. rer. nat.), Frieling, Helge (Prof. Dr. med.)

Die Bedeutung von Krankheitskonzepten für die öffentliche Wahrnehmung von alkoholabhängigen Patienten.

■ Projektleitung: Heberlein, Annemarie (Dr. med.), Hillemacher, Thomas (PD Dr. med.)

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, Gräßel, Elmar (Prof. Dr. med.), Universität Erlangen-Nürnberg; Förderung: ERAB (European Research Advisory Board)

Modulation der oszillatorischen Aktivität in der anterioren Capsula interna/ dem ventralen Striatum und Bed nucleus der Stria terminalis bei intensivierter metakognitiver Psychotherapie und nach akuter tiefer Hirnstimulation bei Patienten mit konservativ- medikamentös refraktärer Zwangserkrankung

■ Projektleitung: Kahl, Kai G. (PD Dr. med.), Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Neurochirurgie, MHH; Förderung: ADDISCA-Stiftung

Lebenszufriedenheit und psychosoziale Belastung von Medizinstudenten - eine prospektive Untersuchung

■ Projektleitung: Lampen-Imkamp, Stefanie (Dr. med.); Kooperationspartner: 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; Förderung: Studienkommission der MHH

European Multicentre Tics in Children Studies - EMTICS

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.), Hoekstra, Pieter J. (Dr. med.), Academisch Ziekenhuis Groningen; Kooperationspartner: Università degli studi di Bari „Aldo Moro", University College London (UCL), Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU), Cytolab (Cytolab), Istituto Superiore di Sanità (ISS-RC), Health Protection Agency (HPA), Technische Universität Dresden (TUD), Democritus University of Thrace (DUTH), ProImmune Ltd. (ProImmune) Novartis Vaccines and Diagnostics S.R.L. (NVD), Clalit Health Services (CHS) The University of Birmingham (BHAM), Università degli studi di Roma La Sapienza (UniROMA), Università degli studi die Roma La Spaienza (UniROMA), Advanced Practical Diagnostics (APD), Queen Mary and Westfield College, University of London (QMUL), Università degli studi di Catania (UNICT), concentris research management GmbH (concentris), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Vadaskert Alapitvany a Gyermekek Lelki Egeszsegeert (VCAH), Servicio Andaluz de Salud (SAS), Universität Zürich (UZH), Fundacio Privada Clinic per a la Recerca Biomèedical (FCRB), Region Hovedstaden (RegionH), Guy's and St Thomas's NHS Foundation Trust (GSTT), Azienda Sanitaria Locale dellaa Provincia di Bari (ASL-Bari); Förderung: FP7-HEALTH-2011

European Network for the Study of Gilles de la Tourette Syndrome: GTS COST Action BM0905

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.), Paaschou, Peristera (Dr. med.); Kooperationspartner: Partners from 19 different European countries; Förderung: EU Framework Programme COST (European Cooperation in Science and Technology)

A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Fixed-dose Once-weekly Oral Aripiprazole in Children and Adolescents with Tourette's Disorder

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Roessner, Veit, (Prof. Dr. med.), Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl-Gustav-Carus, Dresden, Ludolph,

Andrea, (PD. Dr. med.), Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Ulm,Müller, Norbert (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität München, Hagenah, Ulrich, (Dr. med.), Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Universitätsklinikum Aachen; Förderung: Otsuka Pharma GmbH

Gilles de la Tourette Syndrome (GTS) Genome-Wide Association Study (GWAS) Replication Initiative

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.), Pauls, David (Prof. Dr. med.), Scharf, Jeremiah (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: > 40 Partner weltweit; Förderung: NIH

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: Institut für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie MHH, Buchert, Ralph (Dr. rer. nat.), Abteilung für Nuklearmedizin, Universitätsklinik Hamburg; Förderung: Lundbeck A/S

fMRT - Eye-tracking und kognitive Konfliktverarbeitung bei Patienten mit Tourette-Syndrom

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.), Wittfoth, Matthias (Dr. Dipl.-Psych.); Kooperationspartner: Klinik für Neurologie MHH, Institut für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie MHH; Förderung: HiLF MHH

Beeinflusst das Habit Reversal Training abnorme zentrale Netzwerke bei Patienten mit Tourette-Syndrome?

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med); Kooperationspartner: Mohammadi, Bahram (Prof. Dr. med.), INI Hannover, Buddensiek, Nadine (Dipl.-Psych.), Hannover

Mikrostrukturelle, neuroendokrine und epigenetische Mechanismen der neuronalen Reorganisation bei Alkoholabstinenz: eine kombinierte longitudinale in-vivo Studie

■ Projektleitung: Peschel, Thomas (Dr. med. Dipl.-mus.), Hillemacher, Thomas (PD Dr. med), Rehme, Marie; Kooperationspartner: Lanfermann, Heinrich (Prof. Dr. med.), Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, MHH; Förderung: HiLF MHH

Treating major depression in multiple sclerosis with agomelatine: an observational study

■ Projektleitung: Sühs Kurt-Wolfram (Dr. med.), Kahl Kai G. (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Stangel, Martin (Prof. Dr. med.), Klinik für Neurologie, MHH, Frieling, Helge (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, MHH; Förderung: Fa. Servier

Validierung des revidierten Stundenbogens für die Konzentrative Bewegungstherapie

■ Projektleitung: Seidler, Klaus-Peter (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Schreiber-Willnow, Karin (Dr. rec. medic.), Rhein-Klinik, Bad Honnef, Epner, Alexandra, HSK, Dr. Horst Schmidt Klinik, Wiesbaden, Grützmacher, Swantje, Brandenburg Klinik, Bernau-Waldsiedlung; Förderung: Deutscher Arbeitskreis für Konzentrative Bewegungstherapie e.V.

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: Münte, Thomas (Prof. Dr. med.), Samii, Amir (Prof. Dr. med.), International Neuroscience Institute Hannover; Förderung: VW-Stiftung, Draeger-Stiftung, TUI-Stiftung

Prädiktoren des Versorgungsbedarfs in der ambulanten psychiatrischen Behandlung

■ Projektleitung: Wedegärtner, Felix (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Amelung, Volker (Prof. Dr. oec.), Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, MHH; Förderung: AOK Niedersachsen

Langfristige Prognose psychischer Erkrankungen hinsichtlich Invalidität und Mortalität

■ 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. phil., Dipl.-Soz.), Medizinische Soziologie, MHH; Förderung: e+s Versicherung (Hannover Rück AG)

Die Wirksamkeit von CBT und MCT in der ambulanten Behandlung depressiver Patientinnen und Patienten

■ Projektleitung: Winter, Lotta (Dipl.-Psych.), Kahl, Kai G. (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Schweiger, Ulrich (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, UK-SH, Wells, Adrian (Prof. Dr. phil.), Department of Clinical Psychology, Manchester, UK, Nordahl Hans M. (Prof. Dr. phil.), Department of Psychology, Norwegian, University of Science and Technology, Trondheim.; Förderung: ADDISCA-Stiftung

Originalpublikationen

Brüggemann Bernd, Elgeti H. Polypharmazie bei Patienten mit schizophrenen Störungen. Psychopraxis; 2011;14(4):14-16

Calliess IT, Kuiper T, Toussaint M, Koch A, Hoy L, Lierse M, Tecklenburg A. Einführung eines Patientenlotsen in der Zentralen Notaufnahme: Ein innovatives Konzept zur kurzfristigen Prozessoptimierung. Krankenhaus-Umsch; 2011;(3)38-42

Cath DC, Hedderly T, Ludolph AG, Stern JS, Murphy T, Hartmann A, Czernecki V, Robertson MM, Martino D, Munchau A, Rizzo R, ESSTS Guidelines Group. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part I: assessment. Eur Child Adolesc Psychiatry; 2011;20(4):155-171

Cordes AL, Jahn K, Hass R, Schwabe K, Weissinger EM, Ganser A, Götz F, Dengler R, Krauss JK, Petri S. Intramedullary spinal cord implantation of human CD34(+) umbilical cord-derived cells in ALS. Amyotroph Lateral Scler; 2011;12(5):325-330

Cordes J, Kahl KG, Werner C, Henning U, Regenbrecht G, Larisch R, Schmidt-Kraepelin C, Thünker J, Agelink MW, Löffler S, Hohlfeld T, Gaebel W, Klimke A. Clomipramine-induced serum prolactin as a marker for serotonin and dopamine turnover: results of an open label study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci; 2011;261(8):567-573

Cordes J, Th Nker J, Regenbrecht G, Zielasek JR, Correll CU, Schmidt-Kraepelin C, Lange-Asschenfeldt C, Agelink MW, Kahl KG, Gaebel W, Klimke A, Hauner H. Can an early weight management program (WMP) prevent olanzapine (OLZ)-induced disturbances in body weight, blood glucose and lipid metabolism? Twenty-four- and 48-week results from a 6-month randomized trial. World J Biol Psychiatry; 2011;DOI: 10.3109/15622975.2011.592546

Donath C, Grässel E, Baier D, Pfeiffer C, Karagülle D, Bleich S, Hillemacher T. Alcohol consumption and binge drinking in adolescents: comparison of different migration backgrounds and rural vs. urban residence-a representative study. BMC Public Health; 2011;11:84

Elgeti H. Macht die sozialpsychiatrischen Dienste stark! Daten und Fakten zur aktuellen Problematik aus Niedersachsen. Sozialpsychiatrische Informationen; 2011;41(1):10-14

Elgeti H. Psychische Gesundheit und soziale Beziehungen. Impu!se; 2011;73(4. Quartal):3-4

Elgeti H. Visionen verdecken Realitäten - auch in der Psychiatrie. Sozialpsychiatrische Informationen; 2011;41(2):4-6

Elgeti H. Was haben Aufklärung und Romantik in der Psychiatrie zu suchen? Sozialpsychiatrische Informationen; 2011;41(3):3-7

Garlipp P. Pseudologia phantastica. Nervenheilkunde; 2011;30(10): 823-827

Gaschler-Markefski B, Szycik GR, Sinke C, Neufeld J, Schneider U, Baumgart F, Dierks O, Stiegemann U, Scheich H, Emrich HM, Zedler M. Anomalous Auditory Cortex Activations in Colored Hearing Synaesthetes: An fMRI-Study. Seeing Perceiving; 2011;24(4):391-405

Graessel E, Luttenberger K, Bleich S, Adabbo R, Donath C. Home nursing and home help for dementia patients: Predictors for utilization and expected quality from a family caregiver's point of view. Arch Gerontol Geriatr; 2011;52(2):233-238

Greggersen W, Rudolf S, Brandt PW, Schulz E, Fassbinder E, Willenborg B, Kahl KG, Bergmann-Koester C, Stoeckelhuber BM, Hohagen F, Schweiger U. Intima-media thickness in women with borderline personality disorder. Psychosom Med; 2011;73(7):627-632

Greggersen W, Rudolf S, Fassbinder E, Dibbelt L, Stoeckelhuber BM, Hohagen F, Oltmanns KM, Kahl KG, Schweiger U. Major depression, borderline personality disorder, and visceral fat content in women. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci; 2011;261(8):551-557

Hartmann Uwe H, Rüffer-Hesse Claudia, Krüger Tillmann HC, Philippsohn Susanne. Individual and dyadic barriers to a pharmacotherapeutic treatment of hypoactive sexual desire disorders. Results and implications from a small-scale study with bupropion. J Sex Marital Ther; 2011;DOI: 10.1080/0092623X.2011.606495

Heberlein A, Dürsteler-Macfarland KM, Lenz B, Frieling H, Grösch M, Bönsch D, Kornhuber J, Wiesbeck GA, Bleich S, Hillemacher T. Serum levels of BDNF are associated with craving in opiate-dependent patients. J Psychopharmacol; 2011;25(11):1480-1484

Heberlein A, Muschler M, Frieling H, Behr M, Eberlein C, Wilhelm J, Gröschl M, Kornhuber J, Bleich S, Hillemacher T. Epigenetic down regulation of nerve growth factor during alcohol withdrawal. Addict Biol; 2011;DOI: 10.1111/j.1369-1600.2010.00307.x

Hillemacher T. Biological mechanisms in alcohol dependence-new perspectives. Alcohol Alcohol; 2011;46(3):224-230

Hintzen AK, Cramer J, Karagülle D, Heberlein A, Frieling H, Kornhuber J, Bleich S, Hillemacher T. Does alcohol craving decrease with increasing age? Results from a cross-sectional study. J Stud Alcohol Drugs; 2011;72(1):158-162

Kahl KG, Greggersen W, Schweiger U, Cordes J, Balijepalli C, Lösch C, Moebus S. Prevalence of the metabolic syndrome in unipolar major depression. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci; 2011;DOI: 10.1007/s00406-011-0277-4

Kahl KG, Winter L, Schweiger U, Sipos V. Die Dritte Welle der Verhaltenstherapie. Fortschr Neurol Psychiatr; 2011;79(6):330-339

Kirchmann H, Schreiber-Willnow K, Seidler KP, Strauss B. SCL-90-R symptom profile clusters among inpatients undergoing psychodynamic group psychotherapy: cluster stability, associations with clinical characteristics and treatment outcome. Psychopathology; 2011;44(2):71-82

Kuhnen T, Knappke F, Otto T, Friedrich S, Klein JP, Kahl KG, Huppe M, Sipos V, Schweiger U. Chronic Depression: Development and Evaluation of the Luebeck Questionnaire for Recording Preoperational Thinking (LQPT). BMC Psychiatry; 2011;11(1):199

Lampen-Imkamp S, Alte C, Sipos V, Kordon A, Hohagen F, Schweiger U, Kahl KG. Training in iterativer Hypothesenbildung in der psychiatrischen Lehre: eine randomisierte Studie. Nervenarzt; 2011;DOI: 10.1007/s00115-011-3252-4

Lenz B, Heberlein A, Bayerlein K, Frieling H, Kornhuber J, Bleich S, Hillemacher T. The TTTAn aromatase (CYP19A1) polymorphism is associated with compulsive craving of male patients during alcohol withdrawal. Psychoneuroendocrinology; 2011;36(8):1261-1264

Machleidt W. Diversity. Zur Methodik der interkulturellen Psychotherapie. Agora; 2011;17(20):8-11

Müller A, Rein K, Kollei I, Jacobi A, Rotter A, Schütz P, Hillemacher T, de Zwaan M. Impulse control disorders in psychiatric inpatients. Psychiatry Res; 2011;188(3):434-438

Müller-Vahl KR, Cath DC, Cavanna AE, Dehning S, Porta M, Robertson MM, Visser-Vandewalle V, ESSTS Guidelines Group. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part IV: deep brain stimulation. Eur Child Adolesc Psychiatry; 2011;20(4):209-217

Müller-Vahl KR, Krueger D. Does Tourette syndrome prevent tardive dyskinesia? Mov Disord; 2011;26(13):2442-2443

Müller-Vahl KR, Roessner V, European Society for the Study of Tourette Syndrome. Treatment of tics in patients with Tourette syndrome: recommendations according to the European Society for the Study of Tourette Syndrome. Mov Disord; 2011;26(13):2447; author reply 2448

Muschler MAN, Heberlein A, Frieling H, Vogel N, Becker C-M, Kornhuber J, Bleich S, Hillemacher T. Brain-derived neurotrophic factor, Val66Met single nucleotide polymorphism is not associated with alcohol dependence. Psychiatr Genet; 2011;21(1):53-54

Neufeld J, Sinke C, Dillo W, Emrich HM, Szycik GR, Dima D, Bleich S, Zedler M. The neural correlates of coloured music: A functional MRI investigation of auditory-visual synaesthesia. Neuropsychologia; 2012;50(1):85-89

Ohlmeier MD, Goseberg E, Roy M, Dillo W, Kordon A, Prox-Vagedes V. Alcohol and drug dependence in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: Data from Germany. European Journal of Psychiatry; 2011;25(3):150-163

Prox-Vagedes V, Steinert S, Zhang Y, Roy M, Dillo W, Emrich HM, Dietrich DE, Ohlmeier MD. Word recognition memory in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder as reflected by event-related potentials. Front Hum Neurosci; 2011;5:27

Roessner V, Plessen KJ, Rothenberger A, Ludolph AG, Rizzo R, Skov L, Strand G, Stern JS, Termine C, Hoekstra PJ, ESSTS Guidelines Group. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. Eur Child Adolesc Psychiatry; 2011;20(4):173-196

Schlimme JE. Sense of self-determination and the suicidal experience. A phenomenological approach. Medicine, Healthcare and Philosophy; 2011;1-13

Schlimme JE, Paprotny T, Brückner B. Karl Jaspers. Aufgaben und Grenzen der Psychotherapie. Nervenarzt; 2012;83(1):84-91

Seidler KP, Schreiber-Willnow K. Therapeutische Fehler in der körperorientierten Psychotherapie und der Beitrag der Forschung für die Entwicklung einer Fehlerkultur. Psychotherapie & Sozialwissenschaft; 2011;13(2):49-64

Sieberer M, Maksimovic S, Ersöz B, Machleidt W, Ziegenbein M, Calliess IT. Depressive symptoms in first-and second-generation migrants: A cross-sectional study of a multi-ethnic working population. Int J Soc Psychiatry; 2011;DOI:

Sieberer M, Ziegenbein M, Bartusch S, Calliess IT. Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität, Akkulturation und psychischer Gesundheit bei Migranten. Sozialpsychiatrische Informationen; 2011;41(1):23-26

Sieberer M, Ziegenbein M, Eckhardt G, MacHleidt W, Calliess IT. Psychiatric expert opinions on asylum seekers in Germany. Psychiatr Prax; 2011;38(1):38-44

Te Wildt BT. Ist die pathologische Internetnutzung als eigenständige Erkrankung im Sinne einer stoffungebundenen Suchterkrankung zu diagnostizieren? Suchttherapie; 2011;12(2):80-82

Te Wildt BT, Putzig I, Vukicevic A, Wedegärtner F. Störungen von Selbsterleben und Beziehungsverhalten bei Menschen mit Internetabhängigkeit. Sucht; 2011;57(1):17-26

Verdellen C, van de Griendt J, Hartmann A, Murphy T, ESSTS Guidelines Group. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part III: behavioural and psychosocial interventions. Eur Child Adolesc Psychiatry; 2011;20(4):197-207

Wedegärtner F, Wedegärtner C, Müller-Thomsen S, Bleich S. Erhöhter Behandlungsaufwand bei stärkerer Krankheitsausprägung?

- Untersuchungen in einer Psychiatrischen Institutsambulanz nach den Kriterien der „Integrierten Versorgung". Sozialpsychiatrische Informationen; 2011;41(1):32-35

Wedegärtner Felix, Arnhold-Kerri Sonja, Sittaro Nicola-Alexander, Lohse Ralf, Dietrich Detlef E, Bleich Stefan, Geyer Siegfried. Invalidität und Tod bei Erwerbsfähigen mit Depressionen. Psychiat Prax; 2011;38(3):135-141

Zeef A, Sieberer M, Ziegenbein M. Wie können interkulturelle Fort- und Weiterbildungen in der Psychiatrie und Psychotherapie Sinn machen? Sozialpsychiatrische Informationen; 2011;41(1):14-20

Übersichtsarbeiten

Hillemacher T, Heberlein A, Muschler MA, Bleich S, Frieling H. Opioid modulators for alcohol dependence. Expert Opin Investig Drugs; 2011;20(8):1073-1086

Lenz B, Müller CP, Stoessel C, Sperling W, Biermann T, Hillemacher T, Bleich S, Kornhuber J. Sex hormone activity in alcohol addiction: Integrating organizational and activational effects. Prog Neurobiol; 2012;96(1):136-163

Schroeder M, Hillemacher T, Bleich S, Frieling H. The Epigenetic Code in Depression: Implications for Treatment. Clin Pharmacol Ther; 2012;91(2):310-314

Buchbeiträge, Monografien

Assion HJ, Stompe T, Aichberger MC, Calliess IT. Depressive Störungen. In: Machleidt W, Heinz A[Hrsg.]: Praxis der interkulturellen Psychiatrie und Psychotherapie. Migration und psychische Gesundheit. 1. Aufl.München: Elsevier, Urban & Fischer, 2011. S. 321-331

Calliess IT, Behrens K. Kultursensible Diagnostik und migrationsspezifische 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

Calliess IT, Hein J. Interkulturelle Kompetenz in der Lehre für Medizinstudenten und in der Facharztausbildung von Psychiatern in Deutschland. In: Machleidt W, Heinz A[Hrsg.]: Praxis der interkulturellen Psychiatrie und Psychotherapie. Migration und psychische Gesundheit. 1. Aufl.München: Elsevier, Urban & Fischer, 2011. S. 563-568

Calliess IT, Kuiper T, Köhnlein TP, Tecklenburg A. Interne Abrechnungsmodelle der ZNA. In: Moecke Heinzpeter, Lackner Christian K, Klöss Thomas[Hrsg.]: Das ZNA Buch: Konzepte, Methoden und Praxis der Zentralen Notaufnahme. Berlin: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2011. S. 88-91

Calliess IT, Kuiper T, Köhnlein TP, Tecklenburg A. ZNA als Profit-Center/Cost-Center. In: Moecke Heinzpeter, Lackner Christian K, Klöss Thomas[Hrsg.]: Das ZNA Buch: Konzepte, Methoden und Praxis der Zentralen Notaufnahme. Berlin: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2011. S. 84-87

Calliess IT, Sieberer M, Machleidt W. Transkulturelle Aspekte der Borderline Störung. In: Dulz Birger, Arntz Arnoud[Hrsg.]: Handbuch der Borderline-Störungen: mit 90 Tabellen. 2., voll. überarb. und erw. Aufl.Stuttgart: Schattauer, 2011. S. 228-234

Corey V, Halpern JH, Passie T. Psychoactive Substances. In: Blom JD, Sommer IEC[Hrsg.]: Hallucinations. Research and Practice. New York, NY: Springer Science+Business Media, LLC, 2012. S. 297-316

Elgeti H. Landespsychiatrieberichterstattung Niedersachen - Zusammenfassung für die Jahre 2006-2010. In: Elgeti H[Hrsg.]: Psychiatrie in Niedersachsen - Jahrbuch 2012. Bonn: Psychiatrie Verl., 2012. S. 143-156

Elgeti H. Psychiatrie in Niedersachen - Ein Rückblick im Spiegel der ersten fünf Jahrbücher. In: Elgeti H[Hrsg.]: Psychiatrie in Niedersachsen - Jahrbuch 2012. Bonn: Psychiatrie Verl., 2012. S. 10-22

Elgeti H. Wieviel Spezialangebote braucht die Gemeindepsychiatrie vor Ort? - Das Beispiel gerontopsychiatrischer Hilfen. In: Elgeti H[Hrsg.]: Psychiatrie in Niedersachsen - Jahrbuch 2012. Bonn: Psychiatrie Verl., 2012. S. 132-135

Elgeti H. Worte und Wirklichkeiten - Über Netzwerke in der Gemeindepsychiatrie. In: Elgeti H[Hrsg.]: Psychiatrie in Niedersachsen - Jahrbuch 2011. Bonn: Psychiatrie Verl., 2011. S. 10-22

Elgeti H, Schlieckau L, Sueße T. Qualitätsentwicklungen mit regionalen Zielvereinbarungen - geht das? Zwischenbericht über ein Projekt in der Region Hannover. In: Elgeti H[Hrsg.]: Psychiatrie in Niedersachsen - Jahrbuch 2011. Bonn: Psychiatrie Verl., 2011. S. 134-142

Emrich HM. Anruf und Intuition: Auf zur Intuition. In: Müller Lutz[Hrsg.]: Der mittlere Weg zwischen Himmel und Erde: Festschrift für Theodor Seifert. Version 1.01Stuttgart: opus magnum, 2011. S. 153-159

Emrich HM. Trauma und Konkretheit. In: Marneros Andreas, Rohde Anke, Peters Uwe Henrik[Hrsg.]: Festschrift zum 80. Geburtstag von Uwe Henrik Peters: sapientiae cupido patria esse cariorem und das Lied der Sirenen. Köln: ANA-Publ, 2011. S. 231-286

Emrich HM. Vorwort. In: Wieder Christiane[Hrsg.]: Die Psychoanalytikerin Lou Andreas-Salomé: Ihr Werk im Spannungsfeld zwischen Sigmund Freud und Rainer Maria Rilke. 1. Aufl.Göttingen: Vandenhoeck Ruprecht, 2011. S. 7-8

Emrich HM. The world of synaesthesia - subjectivity and the brain - synthesis. In: Fingerhut Joerg, Söffner Jan, Flach Sabine[Hrsg.]: Habitus in Habitat III: Synaesthesia and Kinaesthetics. 1. AuflPieterlen: Lang, Peter Bern, 2011. S. 41-50

Emrich HM, Roes M. Engel und Avatare: ein Dialog über reale und virtuelle Welten. Berlin: Matthes & Seitz, 2011.

Gapski J, Elgeti H, Eller M, Koch V, Pohl S, Preis M, Schlieckau L, Sueße T. Was haben regionale Psychiatrie - und Sozialberichterstattungen miteinander zu tun? In: Elgeti H[Hrsg.]: Psychiatrie in Niedersachsen - Jahrbuch 2011. Bonn: Psychiatrie Verl., 2011. S. 179-193

Garlipp P. Die vorzeitige Behandlungsbeendigung in der allgemeinpsychiatrischeen Tagesklinik. In: Schultz-Venrath U[Hrsg.]: Psychotherapien in Tageskliniken. Methoden, Konzepte, Strukturen. Berlin: Med.-Wiss. Verl.-Ges., 2011. S. 253-258

Hillemacher T, Bleich S, Karagülle D. Rauschtrinken - eine Übersicht über ein aktuelles Problem. In: Elgeti H[Hrsg.]: Psychiatrie in Niedersachsen - Jahrbuch 2011. Bonn: Psychiatrie Verl., 2011. S. 85-90

Kahl KG. 5.2 Symptomatik. In: Kahl Kai, Behn Birte[Hrsg.]: Praxishandbuch ADHS: Diagnostik und Therapie für alle Altersstufen: 29 Tabellen. 2., überarb. und erw. Aufl.Stuttgart u.a.: Thieme, 2012. S. 131-133

Kahl KG. Komorbidität mit Cannabismissbrauch. In: Kahl Kai, Behn Birte[Hrsg.]: Praxishandbuch ADHS: Diagnostik und Therapie für alle Altersstufen: 29 Tabellen. 2., überarb. und erw. Aufl.Stuttgart u.a.: Thieme, 2012. S. 127-130

Kahl KG. Komorbidität und klinische Differenzialdiagnose. In: Kahl Kai, Behn Birte[Hrsg.]: Praxishandbuch ADHS: Diagnostik und Therapie für alle Altersstufen: 29 Tabellen. 2., überarb. und erw. Aufl.Stuttgart u.a.: Thieme, 2012. S. 135-142

Kahl KG. Praxistipps und häufig gestellte Fragen. In: Kahl Kai, Behn Birte[Hrsg.]: Praxishandbuch ADHS: Diagnostik und Therapie für alle Altersstufen: 29 Tabellen. 2., überarb. und erw. Aufl.Stuttgart u.a.: Thieme, 2012. S. 169-171

Kahl KG, Puls JH, Schmid G, Spiegler J. Kapitel 1.4: Therapie. In: Kahl Kai, Behn Birte[Hrsg.]: Praxishandbuch ADHS: Diagnostik und Therapie für alle Altersstufen: 29 Tabellen. 2., überarb. und erw. Aufl.Stuttgart u.a.: Thieme, 2012. S. 21-27

Kordon A, Kahl KG. Case Management: Medikamentöse Therapie. In: Kahl Kai, Behn Birte[Hrsg.]: Praxishandbuch ADHS: Diagnostik und Therapie für alle Altersstufen: 29 Tabellen. 2., überarb. und erw. Aufl.Stuttgart u.a.: Thieme, 2012. S. 143-152

Lampen-Imkamp S, Kahl KG. Case-Management: Coaching Strategien. In: Kahl Kai, Behn Birte[Hrsg.]: Praxishandbuch ADHS: Diagnostik und Therapie für alle Altersstufen: 29 Tabellen. 2., überarb. und erw. Aufl.Stuttgart u.a.: Thieme, 2012. S. 163-168

Machleidt W, Calliess IT. Behandlung von Migranten und transkulturelle Psychiatrie. In: Berger Mathias, Hecht Heide[Hrsg.]: Psychische Erkrankungen: Klinik und Therapie; [Buch + umfangreiche Online-Inhalte; mit dem Plus im Web Zugangscode im Buch]. 4., voll. neu bearb. Aufl. mit umfangreichen Erg im Online-ZugangMünchen: Urban & Fischer in Elsevier, 2011.

Muschler MA. Zur Methodik der interkulturellen Psychotherapie - Emotionen, Identitäten und Diversity. In: Heise T, Golsabahi S[Hrsg.]: Mit Leib und Seele ankommen. Berlin: VWB Verlag, 2011. S. 103-108 (Das transkulturelle Psychoforum; Bd. 18)

Passie T, Dierssen O. Die heroingestützte Behandlung Opiatabhängiger: ein Praxishandbuch. Bonn: Psychiatrie-Verl., 2011.

Passie Torsten, Pleske Randolph. Wirkungen therapeutischen Atmens: ein Gespräch. Berlin: VWB, Verl. für Wiss. und Bildung, 2011. (Bewusstsein, Kognition, Erleben; 3)

Schlimme JE. Karl Jaspers und Psychopathologie und Psychotherapie. In: Yousefi HR[Hrsg.]: Karl Jaspers: Grundbegriffe seines Denkens. 1. Aufl.Reinbek: Lau, 2011. S. 229-250

Schlimme JE. Self-Determination and the Suicidal Experience. A phenomenological approach. In: McKay K, Schlimme JE[Hrsg.]: Making Sense of Suicide. Oxford: Interdisciplinary Press, 2011. S. 38-45

Seidler KP. Der Stellenwert der Psychotherapie im Rahmen psychiatrischer Tagesklinik-Behandlung. In: Schultz-Venrath U[Hrsg.]: Psychotherapien in Tageskliniken. Methoden, Konzepte, Strukturen. Berlin: Med.-Wiss. Verl.-Ges., 2011. S. 23-35

Sieberer M. Verordnungen von Benzodiazepinen bei Alkoholabhängigkeit. In: Glaeske Gerd, Schicktanz Christel[Hrsg.]: Barmer GEK Arzneimittel-Report 2011. St. Augustin: Asgard-Verl, 2011. S. 59-72 (Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse)

Stompe T, Calliess IT, Haasen C, Malchleidt W. Psychotische Störungen: Schizophrenie, akute vorübergehende Psychosen, Wahn. In: Machleidt W, Heinz A[Hrsg.]: Praxis der interkulturellen Psychiatrie und Psychotherapie. Migration und psychische Gesundheit. 1. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2011. S. 279-291

Te Wildt BT. Internet Dependency: Symptoms, Diagnosis and Therapy. In: Cornelius K, Hermann D[Hrsg.]: Virtual Worlds and Criminality. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011. S. 61-78

Te Wildt BT. Medialität und Verbundenheit: zur psychopathologischen Phänomenologie und Nosologie von Internetabhängigkeit. Lengerich u.a.: Pabst Science Publ., 2010.

Te Wildt BT, Bartusch S. Die Ästhetik des Verschwindens im Zustand des rasenden Stillstands - Paul Virlios Dromologie und seine Kulmination in der digitalen Revolution. In: Schlimme JE, Kühn R[Hrsg.]: Aufklärung und Neue Mythen. Freiburg i. Br., München: Alber, 2011. S. 248-268 (Psycho-Logik: Jahrbuch für Psychotherapie, Philosophie und Kultur; 6)

Te Wildt BT, Möller C, Freitag E, Rehbein F. Das Netzwerk Medienabhängigkeit Hannover. In: Elgeti H[Hrsg.]: Psychiatrie in Niedersachsen - Jahrbuch 2011. Bonn: Psychiatrie Verl., 2011. S. 97-103

te Wildt BT, Petersen KU. Internet- und Computerspielabhängigkeit. In: Voderholzer Ulrich, Arolt Volker, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie Psychotherapie und Nervenheilkunde[Hrsg.]: Therapie psychischer Erkrankungen: State of the Art 20102011; [State of the Art-Symposien des Kongresses 2010 der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)]. 6. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2011. S. 408-414

Te Wildt BT, Vukicevic A. Komorbidität bei Internet- und Computerspielabhängigkeit. In: Möller C[Hrsg.]: Internet- und Computersucht ein Praxishandbuch für Therapeuten, Pädagogen und Eltern. Stuttgart: Kohlhammer, 2012. S. 115-130

Vukicevic A, Te Wildt BT. Diagnostik der Internet- und Computerspielabhängigkeit. In: Möller C[Hrsg.]: Internet- und Computersucht ein Praxishandbuch für Therapeuten, Pädagogen und Eltern. Stuttgart: Kohlhammer, 2012. S. 99-114

Wedegärtner F. Was tun die niedersächsischen Kommunen gegen die Spielsucht? In: Elgeti H[Hrsg.]: Psychiatrie in Niedersachsen - Jahrbuch 2011. Bonn: Psychiatrie Verl., 2011. S. 116-122

Wieder C. Die Psychoanalytikerin Lou Andreas-Salomé: ihr Werk im Spannungsfeld zwischen Sigmund Freud und Rainer Maria Rilke. Göttingen [u.a.]: Vandenhoeck & Ruprecht, 2011.

Winter L, Kahl KG. Case Management: Psychotherapie. In: Kahl Kai, Behn Birte[Hrsg.]: Praxishandbuch ADHS: Diagnostik und Therapie für alle Altersstufen: 29 Tabellen. 2., überarb. und erw. Aufl.Stuttgart u.a.: Thieme, 2012. S. 153-161

Zeef A, Walter U, Krauth R, Salman R, Machleidt W, Ziegenbein M. Wer findet welchen Zugang? In: Elgeti H[Hrsg.]: Psychiatrie in Niedersachsen - Jahrbuch 2011. Bonn: Psychiatrie Verl., 2011. S. 202-207

Herausgeberschaften

Elgeti H[Hrsg.]: Sozialpsychiatrische Informationen. Bonn: Psychiatrie-Verl., 2011.

Elgeti H, Ziegenbein M[Hrsg.]: Psychiatrie in Niedersachsen - Jahrbuch 2012. Bonn: Psychiatrie Verl., 2012. S.164

Kahl Kai, Behn Birte[Hrsg.]: Praxishandbuch ADHS: Diagnostik und Therapie für alle Altersstufen: 29 Tabellen. 2., überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart u.a.: Thieme, 2012. S. XIII, 195

Posner R, Debus S[Hrsg.]: Diagrammatische Zeichen. Tübingen: Stauffenburg, 2011. S. 212-490 (Zeitschrift für Semiotik; 31,3/4)

Abstracts

2011 wurden 58 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Sieberer, Marcel Gerd (PD Dr. med.): Einfluss von Akkulturation und Vulnerabilität auf die psychische Gesundheit von Migranten.

Promotionen

Behrens, Inga (Dr. med.): Biologische Marker einer stationären Psychotherapie.

Böhme, Eberhard (Dr. med.): Die Entwicklung der psychiatrischen Versorgung in Südbrandenburg von 1988 bis 2000 am Beispiel des damaligen Bezirksfachkrankenhauses Lübben.

Bornmann, Sarah (Dr. med.): Hirnveränderungen bei Patienten mit Tourette-Syndrom inklusive OCD und ADHS: eine strukturelle voxelbasierte MRT-Studie.

Buck, Esther (Dr. med.): Prognose des gerontopsychiatrischen Bettenbedarfs bis zum Jahr 2050 am Beispiel der Stadt Kassel.

Dietzek, Nora (Dr. med.): Wahrnehmungsadaptation bei umgekehrter Schattengebung: eine experimentelle Studie zur Wahrnehmungsneurobiologie.

Drews, Marion (Dr. med.): Pathologische Mediennutzung bei Erwachsenen mit Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung.

Fellensiek, Edith (Dr. med.): Prävalenz dissoziativer Störungen: Untersuchung zur Häufigkeit dissoziativer Störungen in einer allgemeinpsychiatrischen Abteilung mit Versorgungsauftrag.

Genç, Iris (Dr. med.): Leistungscharakteristik des psychiatrischen Konsiliardienstes an einem Kreiskrankenhaus.

Seidler, Nicole (Dr. med.): Mikrostrukturelle Hirnveränderungen bei Alkoholabhängigen: eine voxelbasierte Studie mittels Diffusion-Tensor-Imaging.

Siebrasse, Philipp Martin (Dr. med.): Komorbidität und Psychopathologie von Patienten mit Internet- und Alkoholabhängigkeit im Vergleich.

Wissenschaftspreise

Heberlein, Annemarie (Dr. med.): NSF-Forschungspreis.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Calliess, Iris (PD Dr. med.): Stv. Leitung des Referats Interkulturelle Psychiatrie der Dt. Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN); Stv. Leitung des Referats Interkulturelle Psychiatrie der European Psychiatric Association (EPA).

Debus, Stephan (PD Dr. rer. biol. hum.): Beiratsmitglied in der Deutschen Gesellschaft für Semiotik, Mitherausgeber der Zeitschrift für Semiotik.

Elgeti, Hermann (Dr. med.): Mitherausgeber der wissenschaftlichen Zeitschrift „Sozialpsychiatrische Informationen", Mitherausgeber des Jahrbuchs „Psychiatrie in Niedersachsen".

Hillemacher, Thomas (PD. Dr. med.): „Editorial Board"-Mitglied von European Addiction Research, The Open Addiction Journal, Frontiers in Addictive Disorders, The Open Neuroendocrinology Journal.

Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.): 1. Vorsitzende der Deutschen Gesellschaft zur Erforschung des Tourette-Syndroms (GTS), Vizepräsidentin der Europäischen Gesellschaft zur Erforschung des Tourette-Syndroms (ESSTS), Vorstandsmitglied und 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.

Seidler, Klaus-Peter (Prof. Dr. phil.): Zweiter Vorsitzender der Deutschen Psychologischen Gesellschaft für Gesprächspsychotherapie (DPGG), Mitglied des Fachbeirats der Zeitschrift "PERSON. Internationale Zeitschrift für Personzentrierte und Experienzielle Psychotherapie und Beratung".

Arbeitsbereich Klinische Psychologie in der Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie

Leiter: Prof. Dr. Dipl.-Psych. Uwe Hartmann

Tel.: 0511/532-2407 • E-Mail: hartmann.uwe@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/klinische_psychologie.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 Forschungsgruppe „affektive Neurowissenschaften" 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 wenig untersuchte Aspekte wie z.B. dem sogenannten „Facial Feedback"-System oder dem vestibulären 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 (ClinicalTrials.gov NCT00934687) oder bei sozialer Phobie.

Forschungsprojekte

Präventionsprojekt zur Verhinderung sexuellen Kindesmissbrauchs im Dunkelfeld (Präventionsprojekt Dunkelfeld, PPD)

Das diagnostische und therapeutische Angebot des „Präventionsprojektes Dunkelfeld" richtet sich an Personen mit (exklusiven und nicht-exklusiven) pädophilen Neigungen, die potenzielle oder auch reale (aber strafrechtlich noch nicht erkannte) Täter sind (sog. Dunkelfeldtäter) und ist eng angelehnt an das erfolgreiche Projekt „Kein Täter werden" der Berliner Charité (Prof. Beier). Der Arbeitsbereich Klinische Psychologie der MHH hat von der Landesregierung den Auftrag erhalten hat, dieses innovative Angebot mit einigen Modifikationen für das Land Niedersachsen bereitzustellen und wird dabei eng mit dem Berliner Institut kooperieren.

Die Problematik des sexuellen Kindesmissbrauchs ist durch die spektakulären Enthüllungen im kirchlichen und pädagogischen Kontext der breiten Öffentlichkeit in seiner ganzen Tragweite, speziell im Hinblick auf die oft lebenslangen Folgen für die Opfer, bewusst geworden. Nach dem Stand der Forschung begehen ca. 50% der Täter ihre Delikte aufgrund einer krankhaften sexuellen Ausrichtung auf Kinder. Bei ihnen liegt somit eine - fast immer lebenslang überdauernde - Pädophilie vor, was sie auch zu potenziellen Rückfalltätern macht. Viele dieser Männer entwickeln durchaus ein Problembewusstsein und suchen professionelle Hilfe, um keine Übergriffe zu begehen. Es kommt auch vor, dass diese Männer bereits nicht aufgedeckte Taten begangen haben und eine Wiederholung verhindern möchten. Wie sich bei der Begutachtung von Hellfeldtätern (justizbekannten Tätern) oft zeigt, haben von diesen einige nachweislich vor Tatbegehung vergeblich entsprechende Hilfe gesucht.

Abb. 1: es gibt hilfe! kostenlos und unter schweigepflicht. arbeitsbereich klinische psychologie der medizinischen hochschule hannover, telefon 0511/532 ****, www.kein-taeter-werden.de

Anhand einer repräsentativen Stichprobe konnte in der „Berliner Männerstudie zur sexuellen Gesundheit" gezeigt werden, dass es in Deutschland ca. 250.000 Männer mit pädophilen Neigungen gibt. Betrachtet man das Dunkelfeld von der Opferseite, so zeigte sich in einer Studie des Kriminologischen Forschungsinstituts Niedersachsen (Wetzels 1997), dass mehr als jedes zehnte Mädchen und mehr als jeder dreißigste Junge Opfer von sexuellem Missbrauch werden. Diesen bedrückenden Zahlen stehen auch heute noch verschwindend wenige fachkompetente sexualmedizinische Versorgungsangebote gegenüber, die den betroffenen Personen helfen könnten, ihre Neigung zu kontrollieren und keine Taten zu begehen.

Vor diesem Hintergrund wurde an der Berliner Charité ab 2004 das weltweit erste Forschungsprojekt „Prävention von sexuellem Kindesmissbrauch im Dunkelfeld (Kein Täter werden)" etabliert. Das erste Regionalprojekt wurde Anfang

2009 in Schleswig-Holstein begonnen, weitere haben jetzt in Bayern (Regensburg) und Sachsen (Leipzig) ihre Arbeit aufgenommen. Nun folgt mit Niedersachsen ein weiteres großes Flächenland. Aufgrund der Zahlen für die Bundesrepublik kann davon ausgegangen werden, dass in Niedersachsen mehr als 10.000 Männer mit pädophilen Neigungen leben.

Ziel des Projektes an der MHH ist es, diesen Männern in Wohnortnähe therapeutische Hilfe zu bieten, damit sie keine Übergriffe auf Kinder begehen und/oder Missbrauchsabbildungen (sog. Kinderpornographie) konsumieren. Damit kann ein wichtiger Beitrag zur Verhinderung von sexuellem Kindesmissbrauch geleistet werden.

Das Projekt an der MHH wird an die Kernmerkmale des Berliner Modells angelehnt sein:

- Ein standardisiertes und erprobtes Diagnostik- und Therapieprogramm. Dieses wird vom MHH-Projektteam, das Gründungsmitglied des „Präventionsverbund Pädophilie" ist, in Abstimmung mit dem Verbund modifiziert und adaptiert, wobei ein „common trunk" definiert werden wird, der in allen Regionalprojekten identisch ist und den Aufbau einer gemeinsamen Datenbasis erlaubt.

- Die Behandlung basiert auf der Prämisse, dass bei Pädophilie das zentrale Behandlungsziel der Aufbau von Möglichkeiten sein muss, diese Neigung zu kontrollieren („no cure but control") und verantwortungsbewusst mit ihr zu leben, ohne sich Kindern zu nähern. Dafür steht die Formel: „Du bist nicht schuld an Deiner sexuellen Neigung, aber Du bist verantwortlich dafür, dass aus Phantasien keine Taten werden!". Das im MHH-Projekt zur Anwendung kommende Therapieprogramm basiert auf den international vielfach erprobten und validierten Behandlungsprogrammen für Sexualstraftäter (sexual offender treatment programs, SOTP), welche von der Arbeitsgruppe an der Berliner Charité für die Zielgruppe modifiziert und adaptiert wurde. In insgesamt 45 Therapiemodulen geht es u.a. um den Aufbau von Opferempathie, den Abbau von Bagatellisierungstendenzen und kognitiven Verzerrungen, Einstellungsveränderungen und zentral um die Etablierung von Regulationsmechanismen, die dazu dienen, aus sexuellen Vorstellungen und Impulsen keine Straftaten entstehen zu lassen.

- Ein entscheidender Eckpfeiler für den Erfolg besteht schließlich in starken und nachhaltigen Bemühungen, den o.g. Personenkreis überhaupt zu erreichen und sie dazu zu bewegen, sich bei uns für eine Therapie anzumelden. Dazu muss das Angebot bekannt gemacht und von der breiten Öffentlichkeit akzeptiert werden. Außenwerbung, Medienberichterstattung und multiple Kommunikations¬achsen sollen dafür sorgen, dass Männer mit einer pädophilen Neigung von dem neuen Hilfsangebot erfahren und sich vertrauensvoll an uns wenden. In Berlin hat die von der renommierten Agentur Scholz & Friends gestaltete Kampagne „lieben sie kinder mehr als ihnen lieb ist?" auf eine hocheffiziente Weise zum Erfolg des Programms beigetragen. Scholz & Friends soll auch das niedersächsische Projekt mit ihrem Know-How begleiten. Für die organisatorische Abwicklung der Projektfinanzierung hat sich freundlicherweise die Gesellschaft der Freunde der MHH bereit erklärt.

■ Projektleitung: Hartmann, Uwe (Prof. Dr. Dipl.-Psych.) Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Beier, Klaus (Prof. Dr. med.), Charité Berlin, Körner, M., Spenhoff, M., Köllner, C.; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Soziales, Frauen, Familie, Gesundheit und Integration; Volkswagen Stiftung

Weitere Forschungsprojekte

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

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

Botulinum Neurotoxin 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

Effekte experimenteller vestibulärer Stimulation auf Affekt und Stimmung beim Menschen

■ Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.); Winter, Lotta (Dipl.-Psych.); Kooperationspartner: Wollmer, Axel (PD Dr. med.), Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel, Straumann, Dominik (Prof. Dr. med.), Universitätsspital Zürich; Winter, Lotta (Dipl.-Psych.), MHH; Förderung: Herrmann Klaus-Stiftung, Zürich, Schweiz

Placeboeffekte in der Sexualmedizin: Modulation sexueller Appetenz und Funktion durch Kognitionen

■ Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.)

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.)

Exzessives sexuelles Verhalten („Sexsucht") und assoziierte psychische Faktoren und Persönlichkeitsakzentuierung bei Männern und Frauen

■ Projektleitung: Hartmann, Uwe (Prof. Dr.), Kobs, Julia (Dipl.-Psych.), Spenhoff, Miriam (M.Sc.-Psych.)

Originalpublikationen

Hartmann UH. State-of-the-art der Sexualtherapie und Anforderungen an ihre Weiterentwicklung. Sexuologie; 2011;18(1-2):3-24

Hartmann UH. Words of Wisdom. Re: combination therapy for premature ejaculation: results of a small-scale study. Eur Urol; 2011;59(1):169-171

Hartmann UH., Rüffer-Hesse Claudia, Krüger Tillmann HC, Philippsohn Susanne. Individual and dyadic barriers to a pharmacotherapeutic treatment of hypoactive sexual desire disorders. Results and implications from a small-scale study with bupropion. J Sex Marital Ther; 2011;DOI: 10.1080/0092623X.2011.606495

Kobs J, Spenhoff M, Hartmann U. Sexsucht - Diagnose, Differentialdiagnose, Therapieansätze und ein Fallbeispiel. Sexuologie; 2011;18(1-2):72-80

Krüger THC. Hormonelle und zentrale Regulation von sexueller Lust und Bindung. Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie; 2011;8(Sonderheft 2):25-29

Philippsohn S. Persistierende genitale Erregung bei Frauen (PGAD) - Beschreibung des Krankheitsbildes inklusive zweier erfolgreicher Therapien. Sexuologie; 2011;18(1-2):48-56

von Lengerke T, Kursch A, Lange K, APG-Lehrteam MHH. Das Gesprächsführungspraktikum im 2. Studienjahr des Modellstudiengangs HannibaL: eine Evaluation mittels Selbsteinschätzung der Studierenden. GMS Z Med Ausbild; 2011;28(4):DOC54

Übersichtsarbeiten

Al Abdulmohsen T, Kruger TH. The contribution of muscular and auditory pathologies to the symptomatology of autism. Med Hypotheses; 2011;77(6):1038-1047

Philippsohn S, Kruger TH. Persistent Genital Arousal Disorder: Successful Treatment with Duloxetine and Pregabalin in Two Cases. J Sex Med; 2012;9(1):213-217

Buchbeiträge, Monografien

Hartmann Uwe. Störungen der psychosexuellen Funktionen. In: Krause Walter, Altinkilic Bora[Hrsg.]: Andrologie: Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane; 115 Tabellen. 4., voll. überarb. und erw. Aufl.Stuttgart u.a.: Thieme, 2011. S. 74-83

Hoyndorf S, Hartmann U. Sexuelle Funktionsstörungen. In: Hautzinger Martin[Hrsg.]: Kognitive Verhaltenstherapie: Behandlung psychischer Störungen im Erwachsenenalter; mit Online-Materialien. 1. AuflWeinheim u.a.: Beltz, 2011. S. 251-266

Abstracts

2011 wurden 2 Abstracts publiziert.

Wissenschaftspreise

Philippsohn, Suanne (Dr. med.): Posterpreis für das Poster "Sexuell befriedigt durch Geschlechtsverkehr oder Masturbation - Fühlt sich beides gleich an?", Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Hamburg.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Hartmann, Uwe (Prof. Dr. Dipl.-Psych.): Präsident der Deutschen Gesellschaft für Sexualmedizin, Sexualtherapie und Sexualwissenschaft (DGSMTW); 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.): Beiratsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Sexualmedizin, Sexualtherapie und Sexualwissenschaft (DGSMTW); Fachgutachter für internationale wissenschaftliche Zeitschriften und Drittmittelgebern.

Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie

- **Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. Stefan Bleich** (bis 30.09.2011)
- **Direktor: Prof. Dr. Martina de Zwaan** (ab 01.10.2011)

Tel.: 0511/532-6570 • E-Mail: dezwaan.martina@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/psychosomatik.html

Forschungsprofil

Die Forschungsschwerpunkte der Klinik liegen im Bereich 1) klinisch orientierte Forschung mit Schwerpunkt auf kontrollierte psychotherapeutische Studien in den Bereichen Essstörungen und Verhaltensmedizin, 2) neurobiologische Grundlagenforschung.

Im Bereich klinischer Forschung wurden vom BMBF geförderte Studien an die MHH übernommen und hier weitergeführt bzw. zum Abschluss gebracht. Hierzu zählen vor allem Studien des „Forschungsverbundes zur Psychotherapie der Essstörungen (EDNET)". Eine multizentrische Studie zur ambulanten Behandlung der Anorexia nervosa konnte 2011 abgeschlossen werden. Hier wurden 3 Therapiearme verglichen: kognitive Verhaltenstherapie, fokale psychodynamische Therapie und Treatment as usual (TAU). Es handelt sich um die weltweit größte kontrollierte ambulante Behandlungsstudie bei Anorexia nervosa. Die Studienleitung liegt bei den Kliniken für Psychosomatik und Psychotherapie der Universitäten Tübingen und Heidelberg. Innerhalb des EDNET wird zudem eine weitere multizentrische Studie zur Behandlung der Binge-Eating-Störung, der in der Allgemeinbevölkerung häufigsten Essstörung, durchgeführt. Die Studienleitung liegt bei der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie der MHH, die Rekrutierungsphase ist abgeschlossen. Es wird eine Internetbasierte angeleitete Selbsthilfe mit einer individuellen Psychotherapie verglichen.

In der ersten Förderperiode des Kompetenznetzes Adipositas wird das Deutsche Gewichtskontrollregister (DGKR) vom BMBF gefördert. Hier geht es in einer bevölkerungsbasierten Stichprobe um die Identifikation von psychosozialen Faktoren für eine Gewichtsstabilisierung nach erfolgreicher Gewichtsreduktion. Damit soll die Basis für Interventionen zum Gewichtserhalt geschaffen werden. Im Bereich der Adipositas stellen psychosomatische und neuropsychologische Aspekte (siehe detaillierte Beschreibung unten) der Adipositaschirurgie einen weiteren Forschungsschwerpunkt der Klinik dar. Schwer Adipöse werden vor und longitudinal nach einer bariatrisch-chirurgischen Maßnahme untersucht um die Auswirkungen der Operation und der folgenden massiven Gewichtsreduktion auf psychosoziale und neuropsychologische Parameter zu verfolgen. Von besonderem Interesse sind hier die Aufmerksamkeits-Defizit/Hyperaktivitätsstörung ADHS) im Erwachsenenalter und damit verbunden die exekutiven Funktionen.

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. Es werden verschiedene multizentrische 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"). 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.

Der Aufbau einer neurobiologischen Arbeitsgruppe mit interdisziplinärer Vernetzung innerhalb und außerhalb der MHH wurde 2011 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 (Kooperations-

partner: Inst. 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.

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 diagnosespezifische, 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 sind Verhaltensexzesse, bzw. Verhaltenssüchte. Hier wird ein Schwerpunkt zu pathologischem Kaufen und zu Sportsucht aufgebaut. Dies wird innerhalb des von den Kliniken für Psychiatrie und Psychosomatik gemeinsam geleiteten Center for Addiction Research (CARe) mit den Aktivitäten anderer Suchtforschungsgruppen vernetzt.

Forschungsprojekte

Exekutivfunktionen bei adipösen Patienten

Theoretischer Hintergrund

Bisherige Studien zeigen, dass Adipositas mit erhöhter Impulsivität und verringerter Impulskontrolle assoziiert ist. Es wird angenommen, dass exekutive Dysfunktionen wesentlich zur Schwächung der Impulskontrolle und zu Problemen bei der Steuerung des Essverhaltens Adipöser beitragen. Das Konzept der Exekutivfunktionen umfasst mentale Prozesse höherer Ordnung, deren Zusammenspiel zielgerichtetes Verhalten und flexibles angemessenes Reagieren auf neue Situationen und damit Selbstkontrolle gewährleistet.

Die neuropsychologische Forschung im Bereich Adipositas steht noch am Anfang. Erste Ergebnisse lassen eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen sowie der Exekutivfunktionen bei adipösen Menschen vermuten, wobei der Schweregrad der Adipositas, komorbide somatische Erkrankungen und sozioökonomische Variablen bislang nicht hinreichend berücksichtigt wurden. Zudem stellt sich die Frage, ob eine nachhaltige und klinisch signifikante Gewichtsreduktion nach Adipositaschirurgie zur Verbesserung exekutiver Funktionen führt. Des Weiteren ist ungewiss, ob postoperative exekutive Dysfunktionen mit Störungen des Essverhaltens oder der Impulskontrolle einhergehen, was sowohl den postoperativen Gewichtsverlauf als auch die Adhärenz mit postoperativen Behandlungen negativ beeinflussen könnte.

Ziel und Rahmenbedingungen

Ziel der laufenden Untersuchung ist es, den postulierten Zusammenhang zwischen Adipositas und exekutiven Dysfunktionen zu untersuchen und Adipöse mit und ohne Binge Eating Störung miteinander zu vergleichen. Als Nebenfragestellung soll der Einfluss adipositas-assoziierter somatischer Erkrankungen (z. B. Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom) sowie soziodemographischer Variablen auf die Exekutivfunktionen geprüft werden.

In die derzeit laufende Querschnittsstudie sollen insgesamt 130 Erwachsene mit einem Body Mass Index (BMI) über 30 kg/m2 eingeschlossen werden. Es handelt sich um eine diagnostische, multizentrische Studie, für die Patientinnen und Patienten an der Medizinischen Hochschule Hannover, am Universitätsklinikum Erlangen und an der Schön Klinik

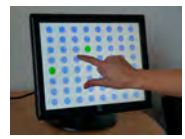
Bad Bramstedt rekrutiert werden. Im weiteren Verlauf soll anhand einer Längsschnittstudie untersucht werden, ob eine klinisch signifikante Gewichtsreduktion durch bariatrische Operation bei Personen mit Adipositas Grad III (BMI > 40kg/m2) mit einer Verbesserung der Exekutivfunktionen einhergeht. Dazu ist eine Longitudinalstudie mit 250 bariatrischen Patienten vor sowie sechs und 18 Monate nach Roux-en-Y-Magenbypass-Operation geplant.

Methode

Für die Untersuchung wurde eine computerisierte Testbatterie programmiert, die sich an typischen Untersuchungsparadigmen der Neuropsychologie orientiert (s. Abb. 1). Die Testbatterie besteht aus kognitiven Leistungstests, z. B. Stroop Test, Trail Making Test B, Iowa Gambling Task, Turm von Hanoi und Labyrinthtest. Die Diagnostik von Binge Eating und Impulskontrollstörungen (z. B. intermittierende explosive Störung, pathologisches Spielen, pathologisches Kaufen) erfolgt mit Hilfe strukturierter klinischer Interviews. Außerdem werden alle Teilnehmenden gebeten, verschiedene Fragebögen zur Erfassung von Impulsivität, einschließlich ADHS, und Essstörungssymptomen zu beantworten.

Die Auswertung vorläufiger Daten von 60 adipösen Patientinnen und Patienten ergab Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Exekutivfunktionen der adipösen Teilnehmenden im Vergleich zu Normdaten. Deutliche Unterschiede zeigten sich v. a. im Iowa Gambling Task und dem Labyrinthtest.

Computerisierte Testung der Exekutivfunktionen



■ Projektleitung: Müller, Astrid (PD Dr. med. Dr. phil.); Kooperationspartner: Herpertz, Stephan (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie des LWL-Universitätsklinikums der Ruhr-Universität Bochum, Brandl, Christina (Dipl.-Psych.), Abt. für Psychosomatische Medizin & Psychotherapie, komm. Leiter: Kornhuber, Johannes (Prof. Dr. med.), Universitätsklinikum Erlangen, Kiunke, Wiebke (Dr. med.), Schön Klinik Bad Bramstedt, Kuthe, A. (Dr. med.), Chefarzt, DRK-Krankenhaus Clementinenhaus, Abt. für Allgemein-, Viszeral- und Unfallchirurgie, Hannover, Köhler, H. (Dr. med.), Chefarzt, Herzogin Elisabeth Hospital Braunschweig, Zentrum für Adipositaschirurgie, Braunschweig

Weitere Forschungsprojekte

Forschungsverbund zur Psychotherapie der Essstörungen (EDNET)

■ Projektleitung: Zipfel, Stephan (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie der Universitätsklinik Tübingen, Herzog, Wolfgang (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie der Universitätsklinik Heidelberg, de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Kooperationspartner: Universitäten Tübingen, Heidelberg, Freiburg, TU München, Hamburg, Erlangen-Nürnberg, Essen, Münster, Ulm, Bochum, Hannover; Förderung: BMBF

Ambulante internet-basierte angeleitete Selbsthilfe versus ambulante Einzeltherapie in der Behandlung übergewichtiger und adipöser Patientinnen und Patienten mit Binge-Eating-Störung (INTERBED)

■ Projektleitung: de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie der MHH; Anja, Hilbert (Prof. Dr. rer. nat.), Universitätsklinik Leipzig; Kooperationspartner: Kooperationspartner: Universitäten Tübingen, Heidelberg, Freiburg, Fribourg/CH, Erlangen-Nürnberg, Bochum, Leipzig, Hannover; Förderung: BMBF

Kompetenznetz Adipositas, das Deutsche Gewichtskontrollregister (DGKR)

■ Projektleitung: de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie der MHH; Förderung: BMBF

Die psychosomatische Elternambulanz

■ Projektleitung: Angelovski, Angela (Dipl.-Psych.), Kollmeier, Mareike (Dr. med.), Stephan, Michael (Dr. med.); Förderung: Förderung: Nds. Ministerium für Frauen, Gesundheit und Soziales

Sekundärprävention einer Anpassungsstörung bei anhaltendem Tinnitus

■ Projektleitung: Jäger, Burkard (PD Dr.), Zastrutzki, Sarah (Dipl.-Psych.), Kröner-Herwig, Birgit (Prof. Dr.), Klinische Psychologie und Psychotherapie, Georg-August-Universität Göttingen; Kooperationspartner: Kooperationspartner: Lenarz, Thomas (Prof. Dr.), Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Krauth, Christian (PD Dr.), Inst. für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung; Förderung: BMBF

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

SPIRR-CAD - A stepwise psychotherapy intervention for reducing risk in coronary artery disease

■ Projektleitung: Herrmann-Lingen, Christoph (Prof. Dr. med.), Klinik für 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

Bewegen und Entspannen - Impulse für mehr Lebensqualität nach Brustkrebserkrankung

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. P.H.), Klinik für Rehabilitationsmedizin; Kooperationspartner: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr.), Hillemanns, Peter (Prof. Dr.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe; Holthausen-Markou, Sophia (Dr. med.), 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, Tjoung-Won (Prof. Dr.), Hillemanns, Peter (Prof. Dr.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Holthausen-Markou, Sophia (Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Psychosomatische Frauenheilkunde, Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie; Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft e.V.

Zusammenhang zwischen Aufmerksamkeits-Defizit/Hyperaktivitätsstörung im Kindes- und Erwachsenenalter und Übergewicht/Adipositas und dem Erfolg von Gewichtreduktionsprogrammen

■ Projektleitung: de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie der MHH; Andreas van Egmond-Fröhlich (Dr. med.), SMZ-Ost Donauspital, Wien

Entwicklung von Screening-geeigneten Fragebögen (HSRI, HaReF, MiBS) zur Therapieplanung

■ Projektleitung: Jäger, Burkard (PD Dr.), Henniger, Stefan (Dr. med.), Jasper, Stefanie (Dipl.-Psych.), De Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Sack, Martin, Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München; Schmid-Ott, Gerhard, Abt. Psychosomatik der Berolina Klinik, Löhne bei Bad Oeynhausen

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.)

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. med.), 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

Albus C, Beutel ME, Deter HC, Fritzsche K, Hellmich M, Jordan J, Juenger J, Krauth C, Ladwig KH, Michal M, Mueck-Weymann M, Petrowski K, Pieske B, Ronel J, Soellner W, Waller C, Weber C, Herrmann-Lingen C. A stepwise psychotherapy intervention for reducing risk in coronary artery disease (SPIRR-CAD) - rationale and design of a multicenter, randomized trial in depressed patients with CAD. J Psychosom Res; 2011;71(4):215-222

Behrens K, Callies IT. Psychotherapeutischer Beziehungsaufbau im interkulturellen Erstkontakt. Psychotherapeutenjournal; 2011;(1)13-21

Jasper S, Stephan M, Al-Khalaf H, Rennekampff HO, Vogt PM, Mirastschijski U. Too little appreciation for great expenditure? Workload and resources in ICUs. Int Arch Occup Environ Health; 2011;DOI: 10.1007/s00420-011-0721-9

Lamberg J, Göldner R, Strunk S, Kuhr ASchmitt-Ott G, Simon A. Neue Strategien zur Versorgung psychosozial beeinträchtigter Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter: Interventions- und Reintegrationskonzepte des Gesundheitswesens der Volkswagen AG am Standort Wolfsburg. Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed; 2010;46(6):347-279

Müller A, Arikian A, Zwaan M, Mitchell JE. Cognitive-behavioural group therapy versus guided self-help for compulsive buying disorder: A preliminary study. Clin Psychol Psychother; 2011;DOI: 10.1002/cpp.773

Sattel H, Lahmann C, Gundel H, Guthrie E, Kruse J, Noll-Hussong M, Ohmann C, Ronel J, Sack M, Sauer N, Schneider G, Henningsen P. Brief psychodynamic interpersonal psychotherapy for patients with multisomatoform disorder: randomised controlled trial. Br J Psychiatry; 2012;200(1):60-67

Tasic T, Bäumer W, Schmiedl A, Schwichtenhövel F, Pabst R, Raap U, von Hörsten S, Stephan M. Dipeptidyl peptidase IV (DPP4) deficiency increases Th1-driven allergic contact dermatitis. Clin Exp Allergy; 2011;41(8):1098-1107

von Lengerke T, Kursch A, Lange K, APG-Lehrteam MHH. Das Gesprächsführungspraktikum im 2. Studienjahr des Modellstudiengangs HannibaL: eine Evaluation mittels Selbsteinschätzung der Studierenden. GMS Z Med Ausbild; 2011;28(4):DOC54

Übersichtsarbeiten

de Zwaan M, Herzog W. Diagnostik der Essstörungen: was wird das DSM-5 bringen? Nervenarzt; 2011;82(9):1100-1106

Müller A. Kaufsucht. Psychiatr Psychother up2date; 2011;5(6):333-343

Müller A, de Zwaan M. Impulskontrollstörungen und Essstörungen. Persönlichkeitsstörungen; 2011;15(4):263-268

Buchbeiträge, Monografien

Jacobi C, Jäger B, Kersting A, Rustenbach SJ, Salbach-Andrae H, von Wietersheim J, Herpertz S, de Zwaan M. Bulimia nervosa. In: Herpertz S, Herpertz-Dahlmann B, Fichter M, Tuschen-Caffier B, Zeeck A[Hrsg.]: S3-Leitlinie Diagnostik und Behandlung der Essstörungen. 1. Aufl.Berlin: Springer, 2011. S. 157-202

Jäger B, de Zwaan M. Atypische und nicht näher bezeichnete Essstörungen. In: Herpertz S, Herpertz-Dahlmann B, Fichter M, Tuschen-Caffier B, Zeeck A[Hrsg.]: S3-Leitlinie Diagnostik und Behandlung der Essstörungen. 1. Aufl.Berlin: Springer, 2011. S. 223-228

Jäger B, Herpertz S, Salbach-Andrae H, Hagenah U, Tuschen-Caffier B. Die therapeutische Beziehung zu Patientinnen mit der Diagnose einer Essstörung. In: Herpertz S, Herpertz-Dahlmann B, Fichter M, Tuschen-Caffier B, Zeeck A[Hrsg.]: S3-Leitlinie Diagnostik und Behandlung der Essstörungen. 1. Aufl.Berlin: Springer, 2011. S. 37-45

Abstracts

2011 wurden 0 Abstracts publiziert.

Promotionen

Gerberding, Kathy (Dr. med.): Die Mini-Beschwerdenskala: Konstruktion und teststatistische Prüfung des Screeningfragebogens „Mini-Beschwerdenskala (MiBS)".

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.): Associate Editor der Zeitschrift für Psychosomatik, Psychotherapie und medizinische Psychologie; Associate Editor der Zeitschrift European Eating Disorders Review; Präsident der Deutschen Gesellschaft für Essstörungen e.V.; Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Verhaltensmedizin; Vorstandsmitglied der Deutschen Adipositasgesellschaft; Sprecher der BMBF-geförderten Forschungsverbünde zur Psychotherapieforschung.

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 Belastung bei begrenzter Mitarbeiterzahl stützt sich die Forschung auf patientennahe Auswertung neurerer Therapieverfahren, wie der medikamentösen Behandlung der Makuladegeneration sowie entsprechender Glaskörperinjektion mit wachstumshemmenden Antikörpern.
Außerdem weiterführende Untersuchungen zum Hornhautmodel, zur Verbesserung der Hornhauttransplantationen, insbesondere der lamellären Hornhautoperationsverfahren.
Aufgrund des anstehenden Wechsels der Klinikführung konnten leider keine neuen Drittmittel mehr eingeworben werden.

Forschungsprojekte

Konservierung und Schneiden von Cornea für partielle Transplantationen

Es wird weiter daran gearteitet die lamelläre Präparationstechnik für Hornhauttransplantationen bei dem Spendergewebe im Vorfelde zu verbessern. Hierzu kommt ein Femtosekundenlaser zum Einsatz und die zu konservierenden Gewebe werden i.B. der Gewebsbank lamällr aufbereitet, sodass entsprechende Teilhornhäute für oberflächliche oder tiefere Transplantationen zur Verfügung stehen. Der Einsatz der Lasertechniken muss weiter optimiert werden, bei insbesondere der Nachweis eines verlässlichen Überlebens der Hornhautendothelzellen bisher nur im Model, jedoch noch nicht in klinischen Studien bewiesen werden konnte. Dieses wird nun weiter erarbeitet.

■ Projektleitung: Blomberg, Lutz(Dr. med.), Lubatschowski, H. (Prof. Dr.), Börgel, Martin, Winter, Rolf (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: DGFG, Rowiak GmbH, Laserzentrum Hannover; Förderung: Stiftung Zukunfts- und Innovationsfond Nds.

Weitere Forschungsprojekte

Multifokale Stimulation von visuel evozierter Potentialen, objektivierbare Untersuchung zur Gesichtsfeldbestimmung.

■ Projektleitung: Schattmann, Katrin (Dr. med.), Winter, Rolf (Prof. Dr. med.)

BRIDGE-Studie (Bedeutung regionaler Netzwerke bei der individuellen Betreuung von Patienten mit neovaskulärer AMD)

■ Projektleitung: Meyer, Michael(Dr. med.), Schattmann, Katrin (Dr. med.); Förderung: Fa. Novatis, Pharma GmbH

Studie CICL 670 ADE 03 a one-year, open-label, single arm, multi-center trial evaluating the efficacy and safety of oral ICL670 in patients diagnosed with Low and INT-1 risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) and transfusion-dependent iron overload

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr. med.), Abteilung Hämatologie / Onkologie der MHH; Kooperationspartner: Wiese, Kathrin(Dr. med.), Augenklinik; Förderung: Fa. Novatis, Pharma GmbH

Optische Kohärenztomographie (OCT) als Evaluationstool bei Patienten mit einer Multiplen Sklerose

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.), Abt. Neurologie der MHH; Kooperationspartner: Brockmann, Dorothee (Dr. med.), Augenklinik; Förderung: Bayer Health Care

Studie 065/2009, SETTLE, Safinamid in IPD with motor fluctuations, as add-on to levodopa

■ Projektleitung: Dressler, Dirk(Prof. Dr. med.), Abt. Neurologie in der MHH; Kooperationspartner: Dr. med. Sebastian Weiß, Augenklinik; Förderung: Algeta Norway

Originalpublikationen

Brunotte I, Brachvogel P, Winter R, Meyer MW. Fulminant progressiv verlaufende nekrotisierende Fasziitis durch Streptococcus pyogenes. Klin Monbl Augenheilkd; 2012;229(1):64-65

Giesemann AM, Capelle HH, Winter R, Krauss JK. Bilateral trochlear nerve palsy subsequent to ventriculoperitoneal shunting of normal pressure hydrocephalus. Br J Neurosurg; 2012;26(1):110-112

Held N, Smits BM, Gockeln R, Schubert S, Nave H, Northrup E, Cuppen E, Hedrich HJ, Wedekind D. A mutation in Myo15 leads to Usher-like symptoms in LEW/Ztm-ci2 rats. PLoS One; 2011;6(3):e15669

Abstracts

2011 wurden 2 Abstracts publiziert.

Promotionen

Bauer-Melville, Katharina (Dr. med.): Die Toxizität von Ranibizumab auf gezüchtete humane Hornhautendothelzellen.

Reffken, Annika (Dr. med.): Elektrophysiologische Untersuchungen (Ganzfeldelektroretinogramm, Musterelektroretinogramm und multifokales Elektroretinogramm) bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit.

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.mh-hannover.de/hno.html

Forschungsprofil

Die Klinik für HNO-Heilkunde ist international führend in der Hörforschung. Das Forschungsspektrum umfasst Ursachen, 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 Plastizitätsvorgänge. Mit den Laboratories of Experimental Otology (LEO), dem Verbundinstitut für Audioneurotechnologie und Nanobiomaterialien (VIANNA) und dem Deutschen Hörzentrum Hannover (DHZ) bildet die Klinik für HNO-Heilkunde die gesamte Innovationskette von der Grundlagenforschung über die Translationsforschung bis zur klinischen Forschung und Produktentwicklung in Kooperation mit der Industrie 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 Cochlea-Implantat-Elektroden zur Hörerhaltung bei partieller Taubheit, das auditorische Mittelhirnimplantat sowie physiologisch basierte Sprachverarbeitungsalgorithmen. Produkte können anschließend unmittelbar in klinischen Studien auf ihre Wertigkeit für eine verbesserte klinische Versorgung Gehörgeschädigter überprüft werden. Basis dafür ist das weltweit größte Programm für implantierbare Hörhilfen (Cochlea-Implantat, implantierbare Hörgeräte) mit mehreren Tausend bereits versorgter Patienten. Aus diesem Bereich stammen eigene Entwicklungen wie moderne Sprachverarbeitungsalgorithmen, non-invasive und invasive Methoden der Hördiagnostik, atraumatische Cochlea-Implantat-Elektroden und neuartige Innenohrimplantate. Die Klinik ist ebenfalls an vorderster Front bei der Neuentwicklung moderner Operationsverfahren tätig. Die computer- und roboterassistierte Chirurgie wird es zukünftig erlauben, unter Verwendung aktiver Elektrodensysteme eine atraumatische Insertion von Reizelektroden und mechanischen Aktuatoren in das Innenohr und in das zentrale Hörsystem auszuführen. Hierzu zählen auch neuartige optoakustische Hörimplantate für die Stimulation der Hörsinneszellen im Innenohr durch Laserpulse. 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. T. Lenarz), der SFB Transregio 37 „Mikro- und Nanosysteme in der Medizin", die Audiologie Initiative Niedersachsen und das 1b-Exzellenzcluster „Hearing and its disorders" zusammen mit der Universität Oldenburg, die EU-Projekte NanoEar und OPTI-FOX, die BMFB Innovationswettbewerbe Medizintechnik 2007 und 2009 über atraumatische CI-Elektroden bzw. nanostrukturierte CI-Elektroden, die BMBF Projekte SmartCI und GentleCI, die BMBF Verbundprojekte Bernstein Fokus Neurotechnologie und REMEDIS „Höhere Lebensqualität durch neuartige Mikroimplantate", das EFRE Projekt HurDig und das DFG Projekt Mini-Hexapod. Forschungskonzeption und -leitung werden kollegial nach dem Duo-Konzept von Prof. Lenarz und Prof. Kral (W3-Forschungsprofessur) gestaltet.

Forschungsprojekte

Computer- und roboterassistierte, individualisierte Insertion von Cochlea-Implantaten

Hintergrund

Die bislang einzig wirksame Behandlung von hochgradiger Schwerhörigkeit oder Taubheit besteht in der Implantation eines Cochlea-Implantates (CI) in die Hörschnecke (Cochlea). Durch dieses wird der Hörnerv unter Umgehung des natürlichen Schallweges direkt elektrisch stimuliert. Patienten mit Schädigungen der Hörsinneszellen, sogenannter Innenohrschwerhörigkeit oder -taubheit, kann somit ein Höreindruck vermittelt werden.

Bei der Implantation eines CI ist insbesondere die Bereitstellung des Zugangs zur Cochlea aufgrund der räumlichen Nähe zu funktionellen anatomischen Strukturen wie dem Gesichts- und Geschmacksnerv ein zeitaufwändiger und risikoreicher Operationsschritt. Zudem birgt die Gefahr der Schädigung sensibler Membran-Strukturen innerhalb der Hörschnecke beim Einbringen des Implantates ein nicht zu vernachlässigendes Risiko einer Ertaubung während der Operation. Diese führt zum Verlust eines ggf. noch bestehenden Resthörvermögens des Patienten. Aus diesem Grund wurden Cochlea-Implantate lange Zeit lediglich bei bereits nahezu vollständig ertaubten Patienten eingesetzt. Da der allein durch ein CI künstlich vermittelbare Höreindruck qualitativ stark eingeschränkt ist, ist man zunehmend bemüht, Patienten mit vorhandenem Resthörvermögen sowohl mit einem Cochlea-Implantat als auch mit konventionellen Hörgeräten gleichzeitig zu versorgen.

Um den Anforderungen einer möglichst schädigungsfreien Versorgung gerecht zu werden, wird in einer engen Kooperation der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde (HNO) mit dem Institut für Mechatronische Systeme (imes) der Leibniz Universität Hannover (LUH) ein dreistufiges minimal-invasives Insertionskonzept entwickelt. Zunächst erfolgt eine auf computertomographischen Aufnahmen basierende, computergestützte Planung des optimalen Zugangsweges zur Hörschnecke, so dass anatomische Risikostrukturen wie Gesichts- und Geschmacksnerv bestmöglich geschont werden. In einem zweiten Schritt erfolgt die Umsetzung der patientenindividuellen Planung mittels Roboter, wobei ein hochgenauer stichkanalartiger Zugang von weniger als zwei Millimetern Durchmesser zur Cochlea gebohrt wird. Die Herausforderung liegt hier insbesondere in der notwendigen hohen Genauigkeit von 0,5 Millimetern und besser. Eine manuelle Insertion des Implantates durch diesen kleinen Kanal ist nicht mehr möglich. Dritter Schritt ist daher die automatisierte Insertion des Elektrodenträgers mit Hilfe eines speziell entwickelten Insertionstools.

Patientenindividuelle Operationsplanung

Die Identifikation der relevanten und essentiellen Strukturen in präoperativ gewonnenen, hochauflösenden CT-Daten ist die Grundlage für die nachfolgende Planung eines optimalen, minimalinvasiven Zuganges zur Cochlea. Da eine manuelle Planung in den Schichtbildern der CT-Daten kompliziert und zeitaufwändig ist, werden die relevanten Strukturen zunächst segmentiert (Abb. 1a) und so ein dreidimensionales Modell des Operationsgebietes erstellt (Abb. 1b). Mit diesem Modell ist eine automatisierte Planung des minimal-invasiven Zugangs unter Einsatz von mathematischen Optimierungsalgorithmen möglich. Die dabei zur Anwendung kommenden Kriterien sind zum einen die Einhaltung möglichst großer Sicherheitsabstände des Bohrkanals zu den umliegenden Strukturen. Zum anderen ist zur Schonung der intracochleären Strukturen ein möglichst tangentialer Zugang zur Cochlea wünschenswert. Das entwickelte Verfahren modelliert die segmentierte Cochlea patientenindividuell mittels einer 3D-Spirale (Abb. 1c). Ergebnis ist eine optimale, patientenindividuelle Position und Ausrichtung des Bohrkanals.

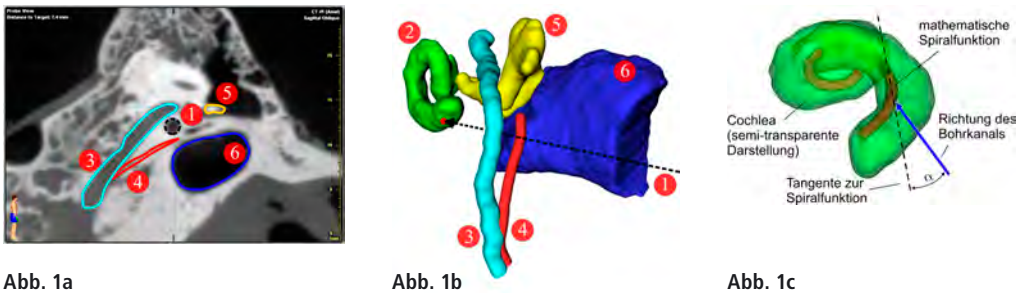


Abb. 1a **Abb. 1b** **Abb. 1c**

Abb. 1a-c: Schritte der individuellen Planung des Bohrkanals. (a) Basierend auf CT-Daten werden relevante anatomische Strukturen der lateralen Schädelbasis segmentiert, um daraus (b) ein dreidimensionales Modell der patientenspezifischen Anatomie zu erstellen. Dieses dient zur Planung eines Bohrkanals mit maximalen Abständen zu den Risikostrukturen unter (c) Gewährleistung eines tangentialen Eintritts in die basale Windung der Cochlea. 1: Bohrkanal, 2: Cochlea, 3: N. facialis, 4: Chorda tympani, 5: Gehörknöchelchen, 6: äußerer Gehörgang.

Roboterassistierte Bohrung des minimal-invasiven Zugangs

Der geplante Bohrkanal weist typischerweise nur geringe Abstände von wenigen Zehntelmillimetern zu sensiblen anatomischen Strukturen auf. Aus diesem Grund ist eine manuelle Bohrung dieses Kanals nicht möglich, es kommt vielmehr ein mechatronisches Assistenzsystem in Form eines Roboters zum Einsatz. Die Lage (Position und Orientierung) des Patienten relativ zum Roboter wird dabei durch ein optisches Navigationssystem ermittelt. Derartige Systeme erlauben mittels Stereokameras eine kontinuierliche Erfassung spezieller Referenzmarker (Kugeln in Abb. 2) und somit indirekt die Bestimmung der Position und Orientierung von Objekten, an denen diese Referenzmarker angebracht sind. Auf diese Weise wird während des gesamten Bohrvorgangs die relative Lage zwischen Bohrer und Patient bestimmt. Eine darauf aufbauende Lageregelung des Roboters ermöglicht es somit, den für den Patienten individuell geplanten, optimalen Bohrkanal hochgenau anzulegen. Nach dem Transfer der Planungskoordinaten an die Steuereinheit des Roboters wird die Bohrung vollautomatisch und unter Kontrolle des optischen Navigationssystems durchgeführt. Durch die präzise Führung des Instrumentes werden dabei die sensiblen anatomischen Strukturen bestmöglich geschont.

Automatisierte Insertion des Implantates

Durch den minimal-invasiven, engen Bohrkanal ist es dem Chirurgen nicht mehr möglich, den Elektrodenträger des Implantates auf herkömmliche Art manuell in die Cochlea einzusetzen. Daher wurde ein Prototyp eines automatisierten Insertionstools zur Einbringung von Cochlea-Implantaten entwickelt (Abb. 3). Das aufgebaute Tool ist dabei zweigeteilt in einen geometrisch eng beschränkten Teil, der den Dimensionen des Bohrkanals entspricht und in diesen eingeführt werden kann, sowie einen zweiten Teil, der den Antrieb und die Sensorik umfasst und dem ersten Teil nachgelagert ist. Der erste Teil verfügt innerhalb eines dünnen Führungsrohres über miniaturisierte Greifmechanismen für den Elektrodenträger des Implantates. Geeignete Antriebe erlauben es, den Elektrodenträger automatisiert aus dem Führungsrohr heraus in die Cochlea vorzuschieben und zum anderen ein den Elektrodenträger während der Insertion versteifendes Stilett zeitgleich aus dem Träger zu entfernen. Das Zurückziehen dieses Stiletts bewirkt dabei, dass der gekrümmt vorgefertigte Elektrodenträger wieder in seine spiralförmige Ausgangsposition zurückkehrt und somit der Form der Cochlea folgen kann.

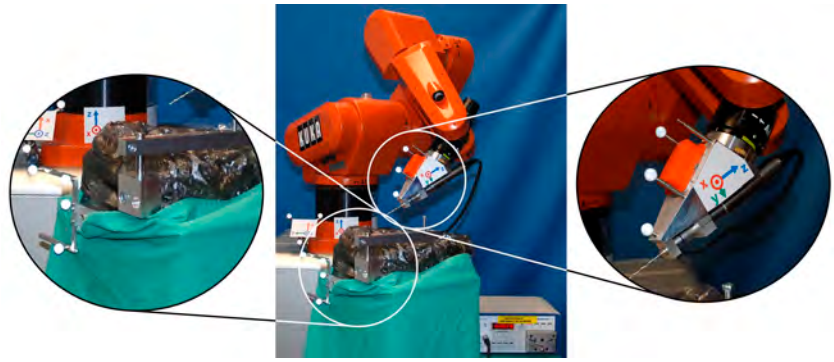


Abb. 2: Roboterassistierte Bohrung. Die Detailaufnahmen zeigen jeweils das Präparat in seiner Haltung sowie das Insertionstool. Beide sind mit Navigationsmarkern (weiße Kugeln) bestückt, die eine Erfassung der räumlichen Lage der Objekte erlauben. .

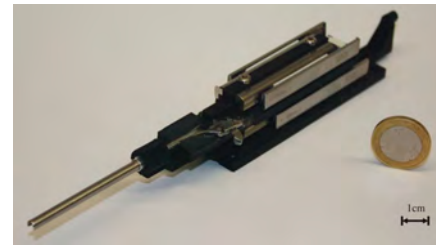


Abb. 3: Automatisiertes Insertionstool für Cochlea-Implantate

Die automatisierte Umsetzung des Insertionsvorgangs eröffnet die Möglichkeit, komplexe Bewegungsabläufe während der Insertion hochgenau auszuführen. Derartige komplexe Strategien sind aufgrund einer fehlenden haptischen und visuellen Rückkopplung im Rahmen einer manuellen Insertion von einem Chirurgen nicht umsetzbar. Es werden erstmals patientenindividuell geplante Insertionsvorgänge ermöglicht, wodurch eine deutliche Reduktion der auftretenden Insertionskräfte zu erwarten ist. Die Verringerung der auftretenden Insertionskräfte schont empfindliche intracochleäre Strukturen. Diese Schonung lässt einen Erhalt verbleibenden Resthörvermögens des Patienten erwarten und bietet daher die Möglichkeit einer späteren hybriden Versorgung aus natürlichem und elektrisch stimuliertem Hörvermögen.

Zusammenfassung und Ausblick

Das beschriebene Konzept der computer- und roboterassistierten Insertion von Cochlea-Implantaten wurde von der Arbeitsgruppe in einer Vielzahl von Experimenten validiert und zeigt ein großes Potenzial auf, die aktuelle Operationstechnik langfristig durch einen minimal-invasiven, schonenden und resthörerhaltenden Eingriff abzulösen. Die auf CT-Bilddaten basierende Planung eines optimalen Zugangsweges ermöglicht es, gefährdete anatomische Strukturen in der Operationsregion patientenindividuell sicher zu identifizieren. Eine robotergestützte präzise Bohrung des kleinen minimal-invasiven Kanals zur Cochlea im Gegensatz zu einem aufwändig und risikobehaftet angelegten offenen Zugang bietet eine Reihe von Vorteilen. Dies sind neben der bereits erwähnten verringerten Zugangstraumatisierung beispielsweise ein geringeres Risiko von Wundinfektionen, eine verringerte Rehabilitationszeit sowie nicht zuletzt der kosmetische Aspekt kleinerer Narben. Die automatisierte und auf die individuelle Form der Cochlea des jeweiligen Patienten angepasste Einführung des Implantates lässt eine deutliche Verringerung der Schädigung der sensiblen intracochleären Strukturen erwarten und ermöglicht somit den Erhalt des Resthörvermögens. Die vorgestellte Methode eröffnet somit auch schwerhörigen Patienten eine sichere ergänzende Versorgung mit Cochlea-Implantaten.

■ Projektleitung: Majdani, O. (PD Dr.), Rau, T., Lenarz (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ortmaier (Prof. Dr.-Ing.), Institut für Mechatronische Systeme (imes), Leibniz Universität Hannover (LUH); Förderung: BMBF, SMArt-CI (FKZ: 01EZ0832)) und Gentle-CI (FKZ: 03IS2081E)

Weitere Forschungsprojekte

Optimised Electrode Neural Interfaces

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Reuter, G. (Prof. Dr.), Reich, U. (Dr.), Paasche, G. (Dr.), Wissel, K. (Dr.); Kaiser, O.; Förderung: DFG, SFB 599, Projekt D2

Nanostrukturierte Cochlea-Implantat-Elektroden

■ Projektleitung: Paasche, G. (Dr.), Lenarz, T. (Prof. Dr.), Scheper, V. (Dr.), Calixto, R. (Dr.), Schwieger, J.; Kooperationspartner: Laserzentrum Hannover, Cochlear Technology Centre; Förderung: DFG, SFB 599, Projekt T2; Cochlear Ltd., Sydney

Methodenentwicklung zur Herstellung anti-proliferativ und neurotroph wirkender Nanopartikel-Silikonkomposit-Implantate am Beispiel von Cochlea-Implantat-Elektroden

■ Projektleitung: Paasche, G. (Dr.), 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.), Rau, T., Lenarz, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ortmaier, T. (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Institut für Mechatronische Systeme, CADFEM GmbH, G.RAU GmbH & Co. KG, Cochlear GmbH; Förderung: BMBF Innovationswettbewerb Medizintechnik

Laserbasierte Generierung von NiTi-Mikroaktoren durch Laserstrahlsintern für die resthörerhaltende, minimal-traumatische Cochlea-Implantat-Versorgung (GentleCI)

■ Projektleitung: Majdani, O. (PD Dr.), 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., 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.), Lenarz, T. (Prof. Dr.); Förderung: Cochlear Ltd., Sydney

Evaluation eines neu entwickelten Elektrodenträgers mit variablem Kontaktabstand

■ Projektleitung: Büchner, A. (PD Dr.), Lenarz, T. (Prof. Dr.); Förderung: MedEl; Innsbruck

Untersuchung der postoperativen Impedanz nach Cochlea-Implantation mit Oberflächenbehandelten Elektroden

■ Projektleitung: Paasche, G. (Dr.), 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.), Paasche, G. (Dr.); Förderung: Cochlear

Physikalische Funktionalisierung von Cochlea-Implantaten

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Reuter, G. (Prof. Dr.), Reich, U. (Dr.), Paasche, G. (Dr.), 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.), Reuter, G. (Prof. Dr.), Reich, U. (Dr.), Paasche, G. (Dr.); 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.), Büchner, A. (PD Dr.), Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.), Schüßler, M.; Kooperationspartner: Neben, N., Cochlear GmbH; Förderung: Cochlear

Untersuchung von spontanen Impedanzänderungen bei CI Elektroden: Ursachen und resultierende Veränderungen der Elektrodenoberflächen

■ Projektleitung: Neuburger, J. (Dr.), Büchner, A. (PD Dr.); Förderung: Krause, M. (Dr.), IfW, Leibniz Universität Hannover

Biofunktionalisierung des Elektrodenträgers für optimierte Nerven-Elektroden-Interaktion

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Wissel, K. (Dr.), Warnecke, A. (Dr.); Kooperationspartner: Hoffmann, (Prof. Dr.), Klinik für Unfallchirugie, MHH, 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.), Büchner, A. (PD Dr.); Förderung: Cochlear

Beeinflussung der Insertionskräfte von CI Elektroden durch Oberflächenmodifikationen

■ Projektleitung: Paasche, G. (Dr.), Kontorinis, G. (Dr.), 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.), Kontorinis, G. (Dr.), 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.), 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, Innovationswettbewerb Medizintechnik 2009

Gewinnung ohrspezifischer Fibroblasten

■ Projektleitung: Paasche, G. (Dr.), 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, Innovationswettbewerb Medizintechnik 2009

Herstellung von Silikon-Compounds zur Ummantelung von Elektrodenkontaktflächen für Implantate mittels Elektrospinning

■ Projektleitung: Paasche, G. (Dr.), Lenarz, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Sindelar, R. (Prof. Dr.), Fachhochschule

Hannover, Glasmacher, B. (Prof. Dr.), IMP, Uni Hannover; Cochlear GmbH & Co. KG; Förderung: EFRE

Verbesserung der Nerven-Elektroden-Interaktion bei auditorischen Prothesen unter Einsatz magnetischer Partikel

■ Projektleitung: Warnecke, A. (Dr.), Reich, U. (Dr.), Werner, D.; Förderung: DFG, Exzellenzakademie Medizintechnik III

Entwicklung einer Biohybrid-Elektrode zum lokalen Drug-Delivery

■ Projektleitung: Hoffmann, A. (Prof. Dr.), Warnecke, A. (Dr.), Chichkov, B., (Prof. Dr.), Laserzentrum Hannover e.V., Groß, G. (PD Dr.), HZI, Braunschweig, Höpfner, L.; Förderung: DFG, SFB 599

Auditory Nerve Implant (ANI) Project

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Pietsch, M. (Dr.), Calixto, R. (Dr.), 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.), Reuter, G. (Prof. Dr.), Joseph, G., Calixto, R. (Dr.), 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, T. (Prof. Dr.), Calixto, R. (Dr.), Salamat, B., Rode, T., Alken, N., Scheper, V. (Dr.); Kooperationspartner: Lim, H.H. (Dr.), University of Minnesota; Förderung: DFG, SFB 599, Projekt D2; Cochlear, Lane Cove, Australia

Evaluation the functional properties of inferior colliculus in response to vocalization stimuli in Guinea pigs

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Rode, T., Hartmann, T, Calixto, R. (Dr.), Scheper, V. (Dr.); Kooperationspartner: 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.), Teschner, M. (Dr.), Mojallal, H. (Dr.); Kooperationspartner: Pesch, J., Cochlear GmbH; Lupin, A., University Vancouver; Förderung: Cochlear Ltd., Sydney

Hörrehabilitation mit Hirnstamm Implantaten

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), 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, Reuter, G. (Prof. Dr.), Bilbal, U., Steffens, M. (Dr.); Förderung: DFG, Einzelantrag

Klinische Studie mit dem neuen implantierbaren Hörsystem C-DACS

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Mojallal, H. (Dr.), Schwab, B. (Prof. Dr.), Salcher, R. (Dr.); Förderung: Cochlear Ltd., Sydney

Klinische Studie mit dem teilimplantierbaren Hörsystem DACS-PI

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Mojallal, H. (Dr.), Schwab, B. (Prof. Dr.), Salcher, R. (Dr.), Kruck, S.; Förderung: Phonak Acoustic Implants, Lonay

Optische Stimulation

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Ertmer, W. (Prof. Dr.), Institut für Quantenoptik, Leibniz Universität Hannover; Mitarbeiter: Reuter, G. (Prof. Dr.); Scheper, V. (Dr.), Wrzeszcz, A.; Rettenmaier, A.; Kooperationspartner: Pau, H.W. (Prof. Dr.), Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Universität Rostock; Westhofen, M. (Prof. Dr.), Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Plastische Kopf- und Halschirurgie, Universitätsklinikum Aachen; Schmitz, K.-P. (Prof. Dr.), Institut für Biomedizinische Technik, Universität Rostock; Heisterkamp, A. (Prof. Dr.), Laser Zentrum Hannover; Förderung: DFG, SFB Transregio 37

Drug Delivery - Wirkung von BDNF in Kombination mit chronischer elektrischer Stimulation

■ Projektleitung: Paasche, G. (Dr.), Scheper, V. (Dr.), Lenarz, T. (Prof. Dr.); Förderung: Cochlear Ltd, Sydney

Spiralganglienzellerhalt mittels chronischer elektrischer Stimulation

■ Projektleitung: Scheper, V. (Dr.), Paasche, G. (Dr.), Lenarz, T. (Prof. Dr.); Förderung: Cochlear Ltd, Sydney

Einfluss von Activin auf das Überleben von Spiralganglienzellen

■ Projektleitung: Warnecke, A. (Dr.), Paasche, G. (Dr.), Lenarz, T. (Prof. Dr.), Kaiser, O.; Kooperationspartner: Stöver, T. (Prof. Dr.), KGU Frankfurt; Förderung: Cochlear Ltd, Sydney, KGU Frankfurt

Nanotechnology-based targeted drug delivery using the inner ear as a model target organ

■ Projektleitung: Scheper, V. (Dr.), Hütten, M., Meyer, H., Voigt, H. (Dr.), Wissel, K. (Dr.), Lenarz, T. (Prof. Dr.); Förderung: EU-Projekt NanoEar

Neuroprotektion bei Schalltrauma induziertem Hörverlust

■ Projektleitung: Voigt, H. (Dr.), Scheper, V. (Dr.), Hütten, M., Förderung: Merz

Drug Eluting Electrode-DEEL

■ Projektleitung: Scheper, V. (Dr.), Wilk, M., Voigt, H. (Dr.); Förderung: MedEl; Innsbruck

Stammzelltechnologie im Innenohr

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Wissel, K. (Dr.), Warnecke, A. (Dr.), Kaiser, 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.), Warnecke, A. (Dr.), Wissel, K. (Dr.), Kaiser, 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.), Lenarz, T. (Prof. Dr.), Warnecke, A. (Dr.), Scheper, V. (Dr.), Paasche, G. (Dr.); Förderung: HilF

Induktion gerichteten Neuritenwachstums mittels asymmetrischer elektrischer Pulse

■ Projektleitung: Reich, U. (Dr.), Lenarz, T. (Prof. Dr.), Reuter, G. (Prof. Dr.), Paasche G. (Dr.), Warnecke, A. (Dr.); Förderung: DFG (EAMT)

Etablierung einer dissoziierten Colliculus inferior Kultur

■ Projektleitung: Warnecke, A. (Dr.), Wissel, K. (Dr.), Reich, U. (Dr.), Reuter, G. (Prof. Dr.), Lenarz, T. (Prof. Dr.); Förderung: DFG, SFB 599, TP D2

Activin als neurotrophe Substanz zur Protektion und Regenaration der Spiralganglienzellen

■ Projektleitung: Warnecke, A. (Dr.), Paasche, G. (Dr.), Stöver, T. (Prof. Dr.), Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe

Universität, Frankfurt am Main, Werner, D., Kaiser, O.; Förderung: Cochlear GmbH

Entwicklung und Evaluation von Sprachverarbeitungsstrategien für Auditory Midbrain Implantate

■ Projektleitung: Büchner, A. (PD 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. (PD Dr.); Förderung: Advanced Bionics, Valencia, Los Angeles

Entwicklung und Evaluation erweiterter Algorithmen für die Sprachverarbeitungsstrategie MP3000

■ Projektleitung: Büchner, A. (PD Dr.); Förderung: Cochlear Ltd. Sydney

Erzeugung virtueller Kanäle durch sequentielle Stimulationsfolgen (sequentielles Current-Steering)

■ Projektleitung: Büchner, A. (PD Dr.), 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. (PD 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. (PD Dr.), 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. (PD Dr.); Förderung: Advanced Bionics, European Research Center, Hannover, Ministerium für Wissenschaft und Kultur Niedersachsen

Entwicklung und Evaluation von Signal Enhancement Algorithmen zur Verbesserung des Signal-Rausch-Abstands

■ Projektleitung: Büchner, A. (PD Dr.); Förderung: 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. (PD Dr.); Hohmann, V. (PD Dr.), Uni Oldenburg, Haumann, S., Wardenga, N., 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. (PD 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.), Lesinski-Schiedat, A. (Prof. 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: Lesinksi-Schiedat, A. (Prof. Dr.); Förderung: CIC Hannover

Psychische Gesundheit von hörbehinderten Jugendlichen mit einem Cochlea Implantat

■ Projektleitung: Huber, M. (Dr.), Landeskrankenhaus Salzburg-Universitätsklinikum der PMU, Universitätsklinik für HNO-Krankheiten, Illg, A. (Dr.), Giourgas, A.; Kooperationspartner: Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Hals-, Nasen und Ohrenheilkunde Univ.- Klinik für HNO und Kommunikationsstörungen, Universität Mainz, Kinderzentrum München, Pädaudiologie-Phoniatrie-Logopädie; Förderung: Cochlear Ltd., Sydney

Cochlea-Implantation bei einseitiger Taubheit

■ Projektleitung: Büchner, A. (PD Dr.), 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, Stieve, M. (PD Dr.), Mojallal, H. (Dr.), Voigt, J.; 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. Dr.), Lehrstuhl für Medizintechnik Technische Universität München; Förderung: Technologieförderung Nordbayern

Alternative Ankopplungsmethoden der Vibrant Soundbridge am Round Window

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Schwab, B. (Prof. Dr.), Maier, H. (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.), Mojallal, H. (Dr.), Schwab, B. (Prof. 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.), Maier, H. (PD Dr.), Mane, P, Schwab, B. (Prof. Dr.), Salcher, R. (Dr.); Förderung: Cochlear Ltd., Sydney

Modifizierte Anregung des Innenohres bei DACS-PI am runden Fenster

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Maier, H. (PD Dr.), Schwab, B. (Prof. Dr.), Salcher, R. (Dr.); Förderung: Acoustic Implants, Lonay

Upgradestudie mit dem neuen Audioprozessor Amadé bei VSB-Patienten

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Hinze, A.-L., Mojallal, H. (Dr.); Förderung: MED-EL Deutschland, Starnberg

Audiologische Evaluierungsstudie des knochenverankerten Hörsystems Ponto (Oticon) in Patienten mit Mittelohrschwerhörigkeit

■ Projektleitung: Maier, H. (PD Dr.), Giere, T.; Förderung: Oticon Medical, Amstelveen, Niederlande

Gacyclidine als alternative Tinnitus-Therapie

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Schwab, B. (Prof. Dr.), Voigt, H. (Dr.); Förderung: LOM; Neurosystec, Valencia, Los Angeles

Tinnilec

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.), Schwab, B. (Prof. 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.), Maier, H. (PD 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.), Abteilung Psychosomatik & Psychotherapie, MHH, Lenarz, T. (Prof. Dr.), Schwartz, F.-W. (Prof. Dr.), Abteilung Gesundheitsstrukturforschung, MHH, Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kröner-Herwig, B. (Prof. Dr.), Klinische Psychologie, Universität Göttingen; Förderung: BMBF

Untersuchung von Hörschwellen nach einen Schalltrauma bei einem chronischen Modell zur Untersuchung von Tinnitus aurium

■ Projektleitung: Voigt, H. (Dr.), Hütten, M.; Scheper, V. (Dr.); Kooperationspartner: Mahlke, C., Universitätklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Zentrum für Molekuare Neurobiologie (ZMNH), Institut für Molekulare und Zelluläre Kognition (IMCC)

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, Wardenga, N.; Kooperationspartner: Meyer, R., Uni Oldenburg, Bisitz, T., Hörtech Oldenburg; Förderung: Ministerium für Wissenschaft und Kultur Niedersachsen

Neufassung des HNO-ärztlichen Begutachtungsprozesses des Hörvermögens (Audiologie Initiative Niedersachsen)

■ Projektleitung: Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.), Wagener, K. (Dr.), Oldenburg, 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, 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.); Kooperationspartner: Winter, M. (Dr.); Förderung: Auric

Hurdig: Netzwerk für multilinguale Hör- und Sprachverständlichkeits-Diagnostik

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Kollmeier, B. (Prof. Dr.), Universität Oldenburg, Büchner, A. (PD Dr.), Mojallal, H. (Dr.), Wardenga, N.; Kooperationspartner: Universität Oldenburg, Fachhochschule OOW, HörTech gGmbH, Hörzentrum Oldenburg GmbH; Förderung: EFRE und Land Niedersachsen

Optimization of the automated fitting to outcomes expert with language-independent hearing-in-noise test battery and electro-acoustical test box for cochlear implant users (OPTI-FOX)

■ Projektleitung: Büchner, A. (PD Dr.), Reuter, T.; Förderung: EU, FP7

Minimal-invasiver Zugang zur lateralen Schädelbasis, exemplarisch anhand von Cochlea Implantat-Operationen, mittels Mikro-Stereotaxie-Rahmen

■ Projektleitung: Majdani, O. (PD Dr.), Rau, T., Lenarz, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Labadie, R., Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN

Situsnahes mechatronisches Assistenzsystem für hochgenaue Eingriffe am Schädel

■ Projektleitung: Majdani, O. (PD Dr.), Lexow, J., Rau, T., Würfel, W., Eckardt, F.; Kooperationspartner: Ortmaier, T. (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Institut für Mechatronische Systeme; Förderung: DFG

Situsnahes mechatronisches Assistenzsystem für hochgenaue Eingriffe am Schädel

■ Projektleitung: Majdani, O. (PD Dr.), Lexow, J., Rau, T., Würfel, W., Eckardt, F.; Kooperationspartner: Ortmaier, T. (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Institut für Mechatronische Systeme; Förderung: DFG

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

Multiphotonmikroskopie zur Gewebedifferenzierung und Entwicklung eines intraoperativen Einsatzes

■ Projektleitung: Guthoff, R. (Prof. Dr.), Augenklinik Rostock, 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.); Kooperationspartner: Dietz, A. (Prof. Dr.), Universität HNO-Klinik Leipzig; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Photodynamische Therapie von Kopf-Hals Tumoren

■ Projektleitung: Stieve, M. (PD 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 Bildgebung bei Kopf-Hals-Operationen

■ Projektleitung: Stieve, M. (PD Dr.), Durisin, M. (Dr.); Förderung: Hitachi Medical

Endosonographie bei Eingriffen im Kopf-Hals-Bereich

■ Projektleitung: Stieve, M. (PD Dr.), Durisin, M. (Dr.); 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, Schwab, B. (Prof. 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.), Paasche, G. (Dr.), Scheper, V. (Dr.), Calixto, R. (Dr.), Ullrich, F., Salcher, R. (Dr.); Kooperationspartner: Behrend, D. (Prof. Dr.), IBMT Universität Rostock, Pau, H.W. (Prof. Dr.), HNO Universität Rostock; Förderung: BMBF, Remedis, Teilprojekt C3

Hörschwellen-Messung bei homo- und heterozygoten Mausmutanten (Rdx-KO und MKLN1-KO) und deren Hintergrundstämmen

■ Projektleitung: Voigt, H. (Dr.), Hütten, M., Wilk, M.; Kooperationspartner: Hausrat, T., Universitätklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Zentrum für Molekuare Neurobiologie (ZMNH)

Originalpublikationen

Borgmann H, Lenarz T, Lenarz M. Preoperative prediction of vestibular schwannoma's nerve of origin with posturography and electronystagmography. Acta Otolaryngol; 2011;131(5):498-503

Briggs RJ, Tykocinski M, Lazsig R, Aschendorff A, Lenarz T, Stöver T, Fraysse B, Marx M, Roland JT Jr, Roland PS, Wright CG, Gantz BJ, Patrick JF, Risi F. Development and evaluation of the modiolar research array-multi-centre collaborative study in human temporal bones. Cochlear Implants Int; 2011;12(3):129-139

Büchner A, Lenarz T, Boermans PP, Frijns JH, Mancini P, Filipo R, Fielden C, Cooper H, Ekl FM, Freijd A, Lombaard S, Meerton L, Pickerill M, Vanat Z, Wesarg T, Aschendorff A, Kienast B, Boyle P, Arnold L, Meyer B, Sterkers O, M Ller-Deile J, Ambrosch P, Helbig S, Frachet B, Gallego SP, Truy E, Jeffs E, Morant A, Marco J. Benefits of the HiRes 120 coding strategy combined with the Harmony processor in an adult European multicentre study. Acta Otolaryngol; 2012;132(2):179-187

Durisin Martin, Krause Christian, Arnoldner Christoph, Kontorinis Georgios, Buechner Andreas, Lenarz Thomas, Lesinki-Schiedat Anke, Profant Oliver, Neuburger Juergen. Electron microscopy changes of cochlear implant electrodes with permanently high impedances. Cochlear Implants Int; 2011;12(4):228-233

Ehlert N, Badar M, Christel A, Lohmeier SJ, Luessenhop T, Stieve M, Lenarz T, Mueller PP, Behrens P. Mesoporous silica coatings for controlled release of the antibiotic ciprofloxacin from implants. J Mater Chem; 2011;21(3):752-760

Gärtner L, Büchner A, Joseph G, Neuburger J, Lenarz T. Kein Höreindruck nach Cochlea-Implantat-Versorgung trotz positiver objektiver Messergebnisse. Laryngorhinootologie; 2011;90(4):224-225

Giesemann AM, Goetz GF, Neuburger J, Lenarz T, Lanfermann H. Persistent petrosquamosal sinus: high incidence in cases of complete aplasia of the semicircular canals. Radiology; 2011;259(3):825-833

Giesemann AM, Kontorinis G, Jan Z, Lenarz T, Lanfermann H, Goetz F. The vestibulocochlear nerve: aplasia and hypoplasia in combination with inner ear malformations. Eur Radiol; 2012;22(3):519-524

Gudi V, Skuljec J, Yildiz O, Frichert K, Skripuletz T, Moharregh-Khiabani D, Voss E, Wissel K, Wolter S, Stangel M. Spatial and temporal profiles of growth factor expression during CNS demyelination reveal the dynamics of repair priming. PLoS One; 2011;6(7):e22623

Hoffstetter M, Lugauer F, Kundu S, Wacker S, Perea-Saveedra H, Lenarz T, Hoffstetter P, Schreyer AG, Wintermantel E. Middle ear of human and pig: a comparison of structures and mechanics. Biomed Tech (Berl); 2011;56(3):159-165

Kokemüller H, von See C, Essig H, Tavassol F, Rücker M, Schramm A, Majdani O, Gellrich NC. Rekonstruktion komplexer Mittelgesichtsdefekte durch individualisierte Titanimplantate. HNO; 2011;59(4):319-326

Kollmeier B, Lenarz T, Winkler A, Zokoll MA, Sukowski H, Brand T, Wagener KC. Hörgeräteindikation und -überprüfung nach modernen Verfahren der Sprachaudiometrie im Deutschen. HNO; 2011;59(10):1012-1021

Kontorinis G, Giesemann AM, Witt T, Goetz F, Schwab B. Controlling the position and the dislocation of the middle ear transducer with high-resolution computed tomography and digital volume tomography: implications for the transducers' design. Eur Arch Otorhinolaryngol; 2011;DOI: 10.1007/s00405-011-1772-y

Kontorinis G, Goetz F, Giourgas A, Lenarz T, Lanfermann H, Giesemann AM. Radiological diagnosis of incomplete partition type I versus type II: significance for cochlear implantation. Eur Radiol; 2012;22(3):525-532

Kontorinis G, Goetz F, Lenarz T, Schwab B. Ear and further anatomic anomalies in children undergoing stapedotomy. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec; 2011;73(2):76-81

Kontorinis G, Goetz F, Ruehl S, Buechner A, Lenarz T, Lesinski-Schiedat A. Options for hearing rehabilitation in children with cochleovestibular nerve dysplasia. Cochlear Implants Int; 2011;12 Suppl 1:S109-S113

Kontorinis G, Lenarz T, Giourgas A, Durisin M, Lesinski-Schiedat A. Outcomes and special considerations of cochlear implantation in waardenburg syndrome. Otol Neurotol; 2011;32(6):951-955

Kontorinis G, Lenarz T, Lesinski-Schiedat A, Neuburger J. Cochlear implantation in Pendred syndrome. Cochlear Implants Int; 2011;12(3):157-163

Kontorinis G, Lenarz T, Mojallal H, Hinze AL, Schwab B. Power stapes: an alternative method for treating hearing loss in osteogenesis imperfecta? Otol Neurotol; 2011;32(4):589-595

Kontorinis G, Lenarz T, Stöver T, Paasche G. Impact of the insertion speed of cochlear implant electrodes on the insertion forces. Otol Neurotol; 2011;32(4):565-570

Kontorinis G, Paasche G, Lenarz T, Stöver T. The effect of different lubricants on cochlear implant electrode insertion forces. Otol Neurotol; 2011;32(7):1050-1056

Kontorinis G, Psarommatis I, Karabinos C, Iliodromiti Z, Tsakanikos M. Incidence of non-infectious ‚acute mastoiditis' in children. J Laryngol Otol; 2012;126(3):244-248

Kontorinis G, Schwab B. Significance of advanced haemostasis investigation in recurrent, severe post-tonsillectomy bleeding. J Laryngol Otol; 2011;125(9):952-957

Kraemer R, Lorenzen J, Wuerfel W, Papst S Busche M, Knobloch K, Vogt PM. Elimination of Environmental Effects on Temperature Assessment in Clinical Postoperative Free Flap Monitoring - a Prospective Cohort Study. Ano; 2011;S1:001. doi:10.4172/2161-1173.S1-001

Lenarz M Lim H Lenarz T. Hearing restoration with a central auditory prosthesis in neurofibromatosis type II. Otorinolaringologia; 2010;60(4):245-252

Lenarz M, Joseph G, Sönmez H, Büchner A, Lenarz T. Effect of technological advances on cochlear implant performance in adults. Laryngoscope; 2011;121(12):2634-2640

Noble JH, Labadie RF, Majdani O, Dawant BM. Automatic segmentation of intracochlear anatomy in conventional CT. IEEE Trans Biomed Eng; 2011;58(9):2625-2632

Paasche G, Ceschi P, Löbler M, Rösl C, Gomes P, Hahn A, Rohm HW, Sternberg K, Lenarz T, Schmitz KP, Barcikowski S, Stöver T. Effects of metal ions on fibroblasts and spiral ganglion cells. J Neurosci Res; 2011;89(4):611-617

Rau TS, Hussong A, Herzog A, Majdani O, Lenarz T, Leinung M. Accuracy of computer-aided geometric 3D reconstruction based on histological serial microgrinding preparation. Comput Methods Biomech Biomed Engin; 2011;14(7):581-594

Sankowsky-Rothe T, Blau M, Rasumow E, Mojallal H, Teschner M, Thiele C. Prediction of the Sound Pressure at the Ear Drum in Occluded Human Ears. Acta Acustica united with Acustica; 2011;97(4):656-668

Skuljec J, Gudi V, Ulrich R, Frichert K, Yildiz O, Pul R, Voss EV, Wissel K, Baumgärtner W, Stangel M. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in cuprizone-induced demyelination and remyelination of brain white and gray matter. J Neuropathol Exp Neurol; 2011;70(9):758-769

Teschner M, Willenborg K, Lenarz T. Preliminary results of the new individual made magnet-based nasal septal button. Eur Arch Otorhinolaryngol; 2012;269(3):861-865

Thiele C, Sukowski H, Wagener K, Kollmeier B, Lenarz T, Lesinski-Schiedat A. Hörverlustbestimmung und MdE-Abschätzung unter Einbezug von Sprachverständlichkeitsmessungen im Störgeräusch. HNO; 2011;59(11):1111-1117

Thiele C, Sukowski H, Wagener K, Lenarz T, Lesinski-Schiedat A. Studie zu modernen sprachaudiometrischen Verfahren. MedReview; 2011;12(11):27-28

Van Deun L, van Wieringen A, Francart T, Büchner A, Lenarz T, Wouters J. Binaural unmasking of multi-channel stimuli in bilateral cochlear implant users. J Assoc Res Otolaryngol; 2011;12(5):659-670

Buchbeiträge, Monografien

Lim HH, Lenarz M, Lenarz T. Midbrain Auditory Protheses. In: Zeng Fan-Gang, Popper Arthur N, Fay Richard R[Hrsg.]: Auditory prostheses: new horizons. New York, NY u.a.: Springer, 2011. (Springer handbook of auditory research; 39)

Abstracts

2011 wurden 24 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Büchner, Andreas (PD Dr. rer. biol. hum.): Optimierung der Signalverarbeitungsstrategien von Cochlea-Implantat-Systemen unter Berücksichtigung physiologischer Eigenschaften des menschlichen Hörsystems.

Promotionen

Baier, Claas (Dr. med.): Vergleichende Untersuchung eines navigationsgestützten, minimal-invasiven Zugangs zur Cochlea in Bezug auf handgeführte und roboter-assistierte Verfahren.

Borgmann, Hendrik (Dr. med.): Preoperative prediction of vestibular schwannoma's nerve of origin with posturography and electronystagmography.

Calixto, Roger (PhD): Investigation of novel auditory implants of the inferior colliculus.

Heidel, Mehran (Dr. med. dent.): Vergleich der manuellen und automatischen Planung einer Bohrtrajektorie als minimal-invasiver Zugang für Cochlea-Implantat-Operationen.

Kontorinis, Georgios (Dr. med.): Significance of imaging studies in the implantation of the middle ear transducer.

Wissenschaftspreise

Weber, J. (Dipl.-Ing.): Posterpreis der 14. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Audiologie.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Lenarz, T. (Prof. Dr.): Sprecher des Sonderforschungsbereiches 599 „Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen" an der MHH; Sprecher des Kopfzentrums der Medizinischen Hochschule Hannover; Regional Secretary EAONO/Member of the Steering Committee EAONO; AWMF-Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Schädelbasischirurgie und Audiologie; Vorstand Zentrum für Hörforschung Hannover-Oldenburg; Mitglied im Vorstand des Sonderforschungsbereichs Transregio 37 Mikro- und Nanosysteme in der Medizin; Mitglied im Vorstand des Exzellenzclusters Hearing and its Disorders des Landes Niedersachsen; Mitglied im Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik; Präsidentschaften: Präsident der Deutschen Gesellschaft für Schädelbasischirurgie (DGSB); Stellvertretender Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik (DGBMT); Herausgeberschaften: Mitherausgeber der Zeitschrift für 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; Mitglied des Editorial Board „Otorhinolaryngology Clinics"; Mitglied des Advisory Board "Journal of Hearing Science"; Gutachtertätigkeit für Zeitschriften: Otology & Neurotology; HNO; Laryngo-Rhino-Otologie; The Laryngoscope; European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck; BMC Neurology; Acta Otorhinolaryngologica; Forschungsverbünde: Sonderforschungsbereich 599 „Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen", Sprecher: Prof. Prof. h. c. Dr. T. Lenarz, Transdisziplinärer SFB in Zusammenarbeit der Medizinischen Hochschule Hannover, der Leibniz Universität Hannover und der Tierärztlichen Hochschule Hannover; SFB TR37 „Mikro- und Nanosysteme in der Medizin"; EU Projekt „NanoEar"; Exzellenzcluster „Hearing and its disorders" in Zusammenarbeit mit der Universität Oldenburg; Audiologieinitiative Niedersachsen (Landesförderung); Schwerpunktprogramm 1124 „Navigation und Robotik"; BMBF Verbundprojekt „Sehendes Skalpell"; BMBF-Projekte Gentle CI und SMART CI; BMBF-Vorschungsverbund REMEDIS; Schwerpunktgprogramm 1124 „Navigation und Robotik"; 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 (EAONO), Board Member; Deutsche Gesellschaft für Stammzellforschung e.V.; The Politzer Society, Inc; Deutsche Gesellschaft für Schädelbasischirurgie e.V., Präsident; Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik; Deutsche Gesellschaft für Computer- und Roboterassistierte Chirurgie (CURAC); Deutsche Akademie der Technikwissenschaften (acatech); Industrie-Club Düsseldorf; Deutsche Krebsgesellschaft; Medizinisch-Technischer Ausschuss des BMBF; Korrespondierende Mitgliedschaften: American Association of Otolaryngology seit 1997; Slowakische HNO-Gesellschaft seit 1998; Österreichische HNO-Gesellschaft seit 2005; Belgische HNO-Gesellschaft seit 2006

Patente

Rau, T, Hussong, A, Majdani, O (PD Dr.), Leinung, M. (Dr.), Lenarz, T. (Prof. Dr.), Eilers, H., Baron, S.: Apparatus and System for Insertion of an Implant.

Lenarz, T. (Prof. Dr.); Steinhardt, U., Kurz, H.: Anordnung zur längenvariablen Fixierung des Aktor-Endstücks eines aktiven Hör-Implantats im Mittelohr.

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 fokussiert ihre Tätigkeit auf die Forschungsgebiete Neuroprothetik und Entwicklung unter sensorischer Deprivation (Gehörlosigkeit).
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). 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.

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 liegende „auditory midbrain implants"). 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. Wir erforschen sowohl die neuronalen Verarbeitungsmechanismen im Colliculus inferior wie auch die cortikalen Antowrten auf elektrische Stimulation im Colliculus inferior.

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 cortikaler Aktivität, die durch eine Cochlea-Implantation angeregt wird, in Gehörlosigkeit deutlich verändert ist und manche Eigenschaften des elektrischen Reizes gar nicht cortikal repräsentiert werden können (Kral et al., 2009, Tillein et al., 2010, 2011). 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, 2011). Wir benutzen mathematische Methoden, um die Interaktion zwischen unterschiedlichen Hirnregionen und Arealen funktional zu bestimmen (Syed et al., 2011). Objektive Merkmale der Hirnreifung nach einer Cochlea-Implantation könnten als klinische Werkzeuge eingesetzt werden, um den klinischen Erfolg zu optimieren und zu verfolgen (Kral und O'Donoghue, 2010, Kral & Sharma, 2011). Eine wichtige klinische Fragestellung, die dabei beantwortet werden sollte, ist der Grund für die relativ hohe Variabilität der sprachlichen

Entwicklung nach Cochlea-Implantationen bei Kindern. Systematische Studien dieses Effekts sind bislang ausgeblieben. Obwohl der Anteil dieser Patienten recht gering ist, würde eine Aufklärung der Gründe einen wesentlichen Beitrag bei Eliminierung der konnatalen Gehörlosigkeit spielen.

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 binauralen 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 Schallquellenlokalisation, ermöglichen.

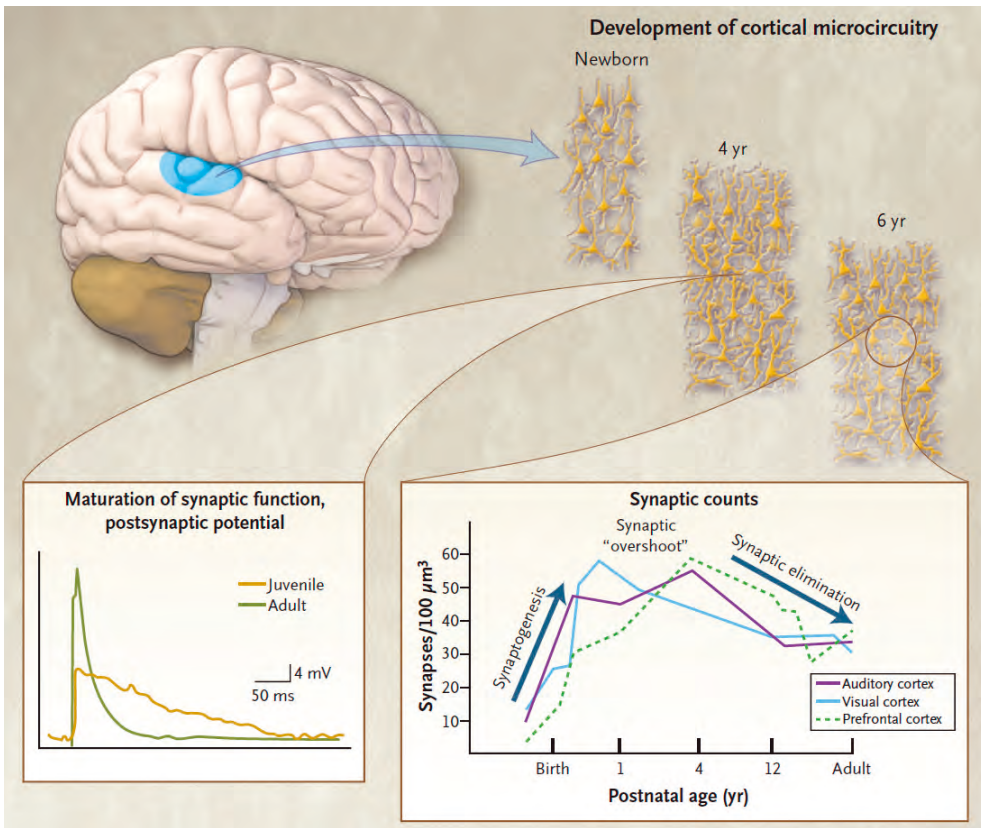


Abb. 1: Entwicklung des auditorischen Cortex bei hörenden Menschen. Sowohl die Synapsenanzahl (rechts) wie auch ihre Eigenschaften (links unten, Tier) verändern sich nach der Geburt (aus Kral & O'Donoghue, 2010, New England J Med).

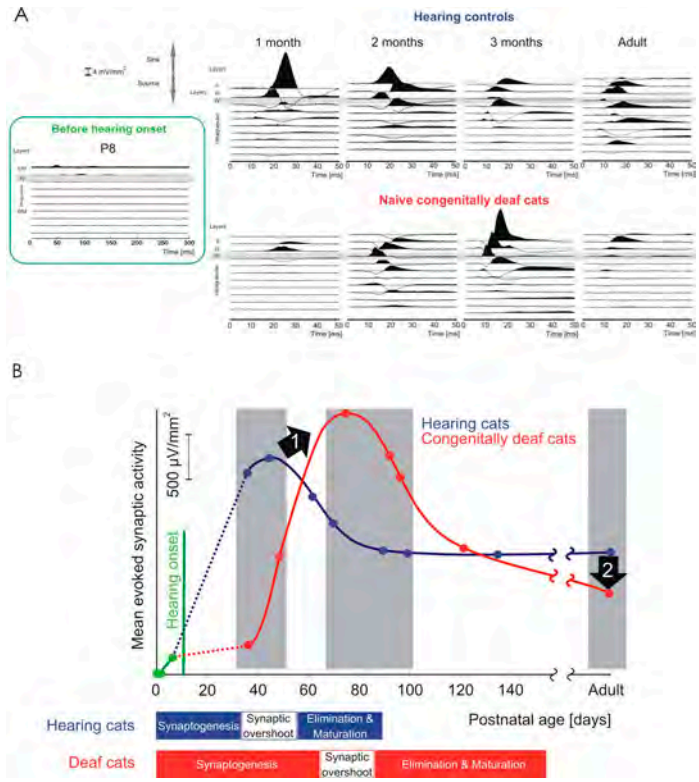


Abb. 2: Entwicklung der Funktion vom auditorischen Cortex bei hörenden und gehörlosen Katzen. Oben: Stromquellendichteanalyse erlaubt die schichtspezifische Erfassung von extrazellulären Anteilen von synaptischen Potentialen im unterschiedlichen Alter nach der Geburt. Unten: quantitative Auswertung. Die Daten zeigen eine postnatale funktionale Synaptogenese und nachfolgend eine funktionale synaptische Elimination. Bei gehörlosen Tieren ist der Prozess verzögert, zeigt auch eine Verstärkung der funktionalen synaptischen Elimination. Da dieser Prozess zusätzlich ohne Hörerfahrung abläuft, führt er zu inkompetenten cortikalen Schaltkreisen. Aus Kral & Sharma, 2012, Trends Neurosci.

■ Projektleitung: Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr. med.); 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. Dr. med.), Lomber, Stephen G (Prof. Dr.), University of Western Ontario, Canada; Kooperationspartner: Lomber, Stephen G (Prof. Dr.), University of Western Ontario, Canada; Förderung: Institutes of Health Research, Canada

Infrarotstimulation des Innenohres

■ Projektleitung: Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr. med.); Förderung: Cochlea-Implantat Industrie (MedEl Comp., Innsbruck, Österreich)

Intracochleäre Identifikation von Trauma

■ Projektleitung: Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr. med.), Hamacher, Volker (Dr.); Förderung: Advanced Bionics European Research Center, Hannover

Originalpublikationen

Huebner AK, Gandia M, Frommolt P, Maak A, Wicklein EM, Thiele H, Altmüller J, Wagner F, Vinuela A, Aguirre LA, Moreno F, Maier H, Rau I, Giesselmann S, Nürnberg G, Gal A, Nürnberg P, Hübner CA, del Castillo I, Kurth I. Nonsense mutations in SMPX, encoding a protein responsive to physical force, result in X-chromosomal hearing loss. Am J Hum Genet; 2011;88(5):621-627

Lomber SG, Meredith MA, Kral A. Adaptive crossmodal plasticity in deaf auditory cortex: areal and laminar contributions to supranormal vision in the deaf. Prog Brain Res; 2011;191:251-270

Reimer A, Hubka P, Engel AK, Kral A. Fast propagating waves within the rodent auditory cortex. Cereb Cortex; 2011;21(1):166-177

Syed EC, Sharott A, Moll CK, Engel AK, Kral A. Effect of sensory stimulation in rat barrel cortex, dorsolateral striatum and on corticostriatal functional connectivity. Eur J Neurosci; 2011;33(3):461-470

Teudt IU, Maier H, Richter CP, Kral A. Acoustic events and „optophonic" cochlear responses induced by pulsed near-infrared laser. IEEE Trans Biomed Eng; 2011;58(6):1648-1655

Tillein J, Hubka P, Kral A. Sensitivity to interaural time differences with binaural implants: is it in the brain? Cochlear Implants Int; 2011;12 Suppl 1:S44-50

Trowe MO, Maier H, Petry M, Schweizer M, Schuster-Gossler K, Kispert A. Impaired stria vascularis integrity upon loss of E-cadherin in basal cells. Dev Biol; 2011;359(1):95-107

Übersichtsarbeiten

Kral A, Sharma A. Developmental neuroplasticity after cochlear implantation. Trends Neurosci; 2012;35(2):111-122

Abstracts

2011 wurden 9 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr. med.): Editorial Board, Gen Physiol Biophys; Editorial Board, Brat Med J; Gewählter Co-Chair, Conference on Implantable Auditory Prostheses, Lake Tahoe, Kalifornien.

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 und zu therapieren. 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 hin-sichtlich 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 - Hörern (LLH kombiniert mit KLH) und sogenannter Transpositionsgeräte (Frequenzen des Sprach-schalls 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. h.c.); Kooperationspartner: Schleißing,Michael, Firma PHYSIOMED; Förderung: ZIM, BMWI

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.)

Untersuchungen über die Wirksamkeit eines Therapiematerials zur basalen phonologischen Verarbeitung im Vorschulalter

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr. h.c.)

Beurteilung der kognitiven Ressourcen bei Dual task-Aufgaben bei hörgesunden und hörbeeinträchtigten Kindern

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr. h.c.)

Originalpublikationen

Jungheim M. Refluxerkrankung und Dysphonie: Lässt sich ein Zusammenhang nachweisen? Sprache Stimme Gehör; 2011;35(4):195-200

Jungheim M, Ptok M. Oropharyngeale pH-Metrie: Überblick und Darstellung einer neuen pH-Metriemethode. HNO; 2011;59(9):893-899

Meyer S, Jungheim M, Ptok M. Kindgerichtete Sprache: Für den Spracherwerb wirklich nützlich? HNO; 2011;59(11):1129-1134

Meyer S, Ptok M. Palatographische Verfahren für Diagnostik und Therapie. HNO; 2011;59(4):385-392

Meyer S, Ptok M. Das Phänomen der Mondegreens. HNO; 2011;59(9):926-930

Meyer S, Ptok M. Zur objektiven Beurteilung der Zischlautbildung. Laryngorhinootologie; 2011;90(12):753-759

Ptok M. Early detection of hearing impairment in newborns and infants. Dtsch Arztebl Int; 2011;108(25):426-431

Ptok M. Früherkennung von Schwerhörigkeiten im Neugeborenen- und Säuglingsalter. Dtsch Arztebl; 2011;108(25):426-431

Ptok M, Altwein F. Zur Validität eines Testmaterials zur basalen phonologischen Verarbeitung bei Vorschulkindern. Laryngorhinootologie; 2011;DOI: 10.1055/s-0031-1277202

Ptok M, Dunkelmann A. Schulbildung der Mutter und phonologische Verarbeitungsfähigkeiten der Kinder im Vorschulalter. Laryngorhinootologie; 2012;91(2):109-114

Ptok M, Dunkelmann A. Basale phonologische Verarbeitung im Vorschulalter: Normierung eines Tests. HNO; 2011;59(3):274-279

Ptok M, Ptok A. Auditive Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörungen. HNO-Nachrichten; 2011;41:26-30

Schwemmle C, Kreipe HH, Witte T, Ptok M. Bamboo nodes associated with mixed connective tissue disease as a cause of hoarseness. Rheumatol Int; 2011;DOI: 10.1007/s00296-011-2214-2

Schwemmle C, Ptok M. Autoimmunkrankheiten als Ursache von Dysphonien am Beispiel von Kollagenosen. Sprache Stimme Gehör; 2012;35(4):190-194

Abstracts

2011 wurden 13 Abstracts publiziert.

Promotionen

Berendes, Karin (Dr. med.): Relevanz und Therapie der phonologischen Informationsverarbeitung bei Lese-Rechtschreib-Schwierigkeiten in der orthographischen Phase des Schriftspracherwerbs.

Grell, Anke Friederike (Dr. med.): Rapid pitch correction in choir singers = Schnelle Tonhöhenkorrektur bei Chorsängerinnen.

Bachelor

Gramann, Peter (B.Sc.): Untersuchung zur Test-Retest Reliabilität ausgewählter Stimmparameter der objektiven Stimmbewertung.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr. h.c.): 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 lingualer 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. Als weiterer insbesondere klinisch ausgerichteter Forschungsschwerpunkt ist die „Lingualtechnik" zu nennen.

Forschungsprojekte

Korrektur des Distalbisses mit retrudierter Oberkiefer-Front und Tiefbiss mit einem vollständig individuellen lingualen Behandlungssystem und der Herbst-Apparatur

Die Therapie von Fehlstellungen der Kiefer und Zähne mit festsitzenden Apparaturen ist ein Standardverfahren der heutigen Kieferorthopädie. Diese Apparaturen können an der Außenseite von Zähnen (vestibulär) oder an deren Innenseite (lingual) befestigt werden. Durch die Entwicklung einer vollständig individuellen lingualen Apparatur (Incognito nach Wiechmann) wurden der Laborprozess für die Erstellung eines Set-ups und die Positionierung der Brackets auf dem Modell sowie für die Herstellung der Brackets und Bögen zur Vorbereitung der kieferorthopädischen Behandlung zu einer Einheit verschmolzen. Die präzise Form der Bracketslots dieser Apparatur in Kombination mit den zugehörigen kieferorthopädischen Bögen ermöglicht eine höchst genaue dreidimensionale Einstellung der Zähne im Mund des Patienten.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Überprüfung der Effizienz eines vollständig individuellen lingualen Behandlungssystems in Kombination mit der Herbst-Apparatur (Abb. 1 bis 4).

Abb. 1: Befund vor Therapie: Distalbiss, retrudierte Oberkiefer-Front, Tiefbiss

Abb. 2: Vollständig individuelle linguale Apparatur im Oberkiefer in situ

Abb. 3: Vorverlagerung des Unterkiefers mit Hilfe einer Herbst-Apparatur

Abb. 4: Posttherapeutisch: Neutralbiss, regelrechte Neigung der oberen Front, regelrechter Überbiss

In einer Studie wurden 18 Patienten mit Distalbiss und retrudierter Oberkiefer-Front kombiniert mit Tiefbiss mit dem vollständig individuellen lingualen Bracketsystem Incognito (nach Wiechmann) zur Ausformung der Zahnbögen in Kombination mit der Herbst-Apparatur zur Vorverlagerung des Unterkiefers behandelt.

Nach Abschluss der Behandlung wurde nach Entfernung der Brackets die Korrektur der Oberkieferfrontzahnneigung, des Tiefbisses und des Distalbisses durch die Therapie anhand von Gipsmodellen, digitalen Fernröntgenaufnahmen und intraoralen Fotos analysiert.

Alle Patienten der Untersuchungsgruppe wurden erfolgreich behandelt: Die Oberkieferfrontzahnneigung bezogen auf die Spina-Ebene wurde von durchschnittlich 95,4° auf 111,2° verbessert. Der ausgeprägte vertikale Überbiss konnte um durchschnittlich 3,6mm auf durchschnittlich 1,7mm verkleinert werden. Die anfangs ausgeprägte Distalokklusion (durchschnittlich von 4,5mm) konnte bei allen Patienten in eine Neutralokklusion überführt werden.

Somit kann ein Distalbiss mit retrudierter Oberkiefer-Front und Tiefbiss mit einer Kombination aus einem vollständig individuellen lingualen Behandlungssystem und einer Herbst-Apparatur effizient und zuverlässig behandelt werden.

■ Projektleitung: Wiechmann, Dirk (PD Dr. med. dent.), Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.) - Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner: Vu, Julius - Kieferorthopädische Fachpraxis Bad Essen, Pancherz, Hans - Universität Gießen; Förderung: Industrie

Weitere Forschungsprojekte

Entwicklung eines Gerätes zur Messung der Übertragung des Torques von lingualen Bracketsystemen auf Zähne

■ Projektleitung: Wiechmann, Dirk (PD Dr. med. dent.), Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner; 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), 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; 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 (PD 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: Staufenbiel, Ingmar (Dr. med. dent.), Weinspach, Knut (Dr. med. dent.), Günay, Hüsamettin (Prof. Dr. med. dent.), Geurtsen, Werner (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde

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 (PD Dr. med. dent.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde

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 (PD 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 (PD 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

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

Attin R, Stawarczyk B, Kecik D, Knösel M, Wiechmann D, Attin T. Shear bond strength of brackets to demineralize enamel after different pretreatment methods. Angle Orthod; 2012;82(1):56-61

Ding Y, Gellrich NC, Schwestka-Polly R. Long-term stability of combined orthodontic-surgical treatment of skeletal open bite. Chin J Orthodont; 2011;(2)72-75

Dittmer MP, Dittmer S, Borchers L, Kohorst P, Stiesch M. Influence of the interface design on the yield force of the implant-abutment complex before and after cyclic mechanical loading. J Prosthodont Res; 2012;56(1):19-24

Dittmer S, Dittmer MP, Kohorst P, Jendras M, Borchers L, Stiesch M. Effect of Implant-Abutment Connection Design on Load Bearing Capacity and Failure Mode of Implants. J Prosthodont; 2011;20(7):510-516

Elter C, Heuer W, Demling A, Hannig M, Heidenblut T, Stiesch M. Comparative analysis of biofilm formation on dental implant abutments with respect to supra- and subgingival areas: polytetrafluoroethylene versus titanium. Int J Prosthodont; 2011;24(4):373-375

Heuer W, Kettenring A, Stumpp SN, Demling A, Gellermann E, Winkel A, Stiesch M. The microbial diversity of periimplant biofilms on implant fixed bar- and telescopic double crown attachments. J Oral Implantol; 2011;DOI: 10.1563/AAID-JOI-D-10-00088

Lindel ID, Elter C, Heuer W, Heidenblut T, Stiesch M, Schwestka-Polly R, Demling AP. Comparative analysis of long-term biofilm formation on metal and ceramic brackets. Angle Orthod; 2011;81(5):907-914

Sadat-Khonsari R, Fenske C, Behfar L, Bauss O. Panoramic radiography: effects of head alignment on the vertical dimension of the mandibular ramus and condyle region. Eur J Orthod; 2011;DOI: 10.1093/ejo/cjq175

Sarafidou K, Stiesch M, Dittmer MP, Borchers L, Kohorst P. Load-Bearing Capacity of Implant-Supported, Tooth-Supported, and Combined Zirconia-Fixed Dental Prostheses. Implant Dent; 2011;20(4):311-317

Sarafidou K, Stiesch M, Dittmer MP, Jorn D, Borchers L, Kohorst P. Load-bearing capacity of artificially aged zirconia fixed dental prostheses with heterogeneous abutment supports. Clin Oral Investig; 2011;DOI: 10.1007/s00784-011-0569-0

Weinspach K, Demling A, Gunay H, Geurtsen W, Schwestka-Polly R, Staufenbiel I. Short-term periodontal and microbiological changes following orthognathic surgery. J Craniomaxillofac Surg; 2011;DOI: 10.1016/j.jcms.2011.08.004

Weinspach K, Staufenbiel I, Günay H, Geurtsen W, Schwestka-Polly R, Demling AP. Influence of orthognathic surgery on periodontal tissues: Short-term results. J Orofac Orthop; 2011;72(4):279-289

Wu A, McGrath C, Wong RW, Wiechmann D, Rabie AB. Comparison of oral impacts experienced by patients treated with labial or customized lingual fixed orthodontic appliances. Am J Orthod Dentofacial Orthop; 2011;139(6):784-790

Zizelmann C, Hammer B, Gellrich NC, Schwestka-Polly R, Rana M, Bucher P. An Evaluation of Face-Bow Transfer for the Planning of Orthognathic Surgery. J Oral Maxillofac Surg; 2011;DOI:10.1016/j.joms.2011.08.025

Abstracts

2011 wurden 7 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Dittmer, Marc Philipp (PD Dr. med. dent.): Finite-Elemente-Analysen viergliedriger Zirkoniumdioxidbrücken.

Wiechmann, Dirk (PD Dr. med. dent.): Entwicklung und Anwendung eines vollständig individuellen lingualen Behandlungssystems in der Kieferorthopädie.

Master

Gündel, Gabriele (M.Sc. Lingual Orthodontics): Troubleshooting in der lingualen Orthodontie unter besonderer Berücksichtigung einer vollständig individuellen lingualen Apparatur.

Halke, Gunter Friedrich (M.Sc. Lingual Orthodontics): Konzept zur Modifikation der Herbst-Apparatur im Rahmen der Behandlung mit einer vollständig individuellen lingualen Apparatur.

Kunert, Diethard (M.Sc. Lingual Orthodontics): Vergleich von Wurzelresorptionen nach Behandlung mit vestibulärer und lingualer festsitzender kieferorthopädischer Apparatur.

Lentrodt, Anke (M.Sc. Lingual Orthodontics): Kieferorthopädischer Lückenschluss mit einer vollständig individuellen lingualen Bracketapparatur.

Ragotzki-Oelfke, Stefan (M.Sc. Lingual Orthodontics): Konzept zur Veränderung der Okklusionsebene in der Horizontalen mit einer vollständig individuellen lingualen Apparatur und Mini-Schrauben.

Siekmann, Heike (M.Sc. Lingual Orthodontics): Das Finishing bei kieferorthopädischer Behandlung mit einer vollständig individuellen lingualen Apparatur.

Trexler, Angelika (M.Sc. Lingual Orthodontics): Auswirkungen der Herbst-Apparatur und einer vollständig individuellen lingualen Apparatur auf die Inklination der Okklusionsebene und der Unterkieferinzisivi.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.): Editorial Board Mitglied beim „Journal of Orofacial Orthopedics"; Klinik für Kieferorthopädie : Editorial Board Mitglied bei der Fachzeitschrift „Kieferorthopädie".

Wiechmann, Dirk (PD 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

Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.) - Klinik für Kieferorthopädie: Verfahren zur Herstellung eines Operationssplints und Vorrichtung zur dreidimensionalen Einstellung eines Oberkiefermodells. Patentschrift DE 41 43 252 C2, München 1994; aufrechterhalten 2011.

Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.) - Klinik für Kieferorthopädie: Articulator for cast surgery and method of use. United States Patent 5,281,135, Washington 1994; aufrechterhalten 2011.

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/mkg.html

Forschungsprofil

In der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie wird routinemäßig der Behandlungsumfang und -erfolg mittels modernster 3D-Technologien quantifiziert. Der Forschungsschwerpunkt liegt dabei auf der Verbesserung der Rekonstruktion von Patienten mit Deformitäten (insbesondere Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Dysgnathien) des Kiefer- und Gesichtsbereiches. Hierzu zählen die Computer-assistierte Chirurgie, die Optimierung der Malignomtherapie im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich, die Möglichkeiten der Gewebeexpansion und das in-vivo- und in-vitro-Tissue-Engineering von Konstrukten für den Knochenersatz.

Die Arbeitsgruppe besitzt umfangreiche Erfahrungen in der intravitalen Fluoreszenzmikroskopie. Der Schwerpunkt der derzeitigen Untersuchungen liegt auf folgenden Modellen, die umfassend etabliert sind und routinemäßig genutzt werden: Rückenhautkammer (Maus), Kopfkammer (Maus und Ratte) und Knochenkammer (Maus). Neben der in-vivo-Methodik wird durch die Kultur verschiedener Zellen und entsprechender Assays der Bereich der in-vitro-Methodik abgedeckt. In weiteren experimentellen Untersuchungen am Schaf wird die Eignung eines axial versorgenden Gefäßstiels als vaskularisationsfördernder Faktor beim in-vivo-Tissue-Engineering zur Bildung von biologisch adäquatem Knochen untersucht. Es konnte bereits gezeigt werden, dass in diesem Bioreaktor-Modell ein erfolgreicher Gewebeersatz erzielt werden kann. In einem weiteren Schritt sollen nun die Eignung dieses Vorgehens für die klinische Routine sowie die Möglichkeiten der Übertragung des Gewebekonstruktes in die Gesichtsschädelregion überprüft werden. Zur Analyse der erhobenen Daten bestehen umfangreiche Erfahrungen in den relevanten Techniken der Histologie und Immunhistochemie, insbesondere im Bereich der Aufarbeitung von Hartgeweben.

Die Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie ist fest in das Forschungsumfeld der Medizinischen Hochschule und in Hannover eingebunden: es bestehen enge Kooperationen mit mehreren Forschungsgruppen der MHH, der Stiftung Tierärztliche Hochschule und dem Laserzentrum Hannover e.V. 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

Die Therapie von angeborenen bzw. durch Unfall oder Tumorerkrankungen erworbenen Defekten im Bereich der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie stellt besondere Ansprüche an eine Patienten-spezifische und biologisch adäquate Wiederherstellung. Diese soll nicht nur den rein funktionellen Aspekten der Wiederherstellung motorischer und sensorischer Fähigkeiten genügen, sondern muss im Besonderen auch ein ästhetisch ansprechendes Ergebnis erzielen. In der klinischen Routine ist die komplexe Transplantation von zusammenhängenden Patientengeweben eine seit Jahrzehnten weiterentwickelte und bewährte Technik der rekonstruierenden Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Durch den Einsatz etablierter mikrochirurgischer Techniken ist der Transfer zusammengesetzter Transplantate aus unterschiedlichen Geweben und deren mikrovaskulärer Anschluss im Defektbereich möglich. Ziel für die Zukunft ist es, die bislang nicht zu umgehenden Entnahmemorbiditäten durch den verstärkten Einsatz von Knochenkonstrukten, die mittels Tissue-Engineerings erzeugt wurden, zu ersetzen.

Ein experimenteller Ansatz, der in der Abteilung verfolgt wird, liegt in der Präfabrikation bioartifizieller Knochenkonstrukte. Hierzu sind bereits zahlreiche Experimente an Schafen in Kooperation mit dem Institut für Versuchstierkunde der Medizinischen Hochschule Hannover (Direktor: Prof. Dr. H.-J. Hedrich) sowie der Klinik für Kleintiere (Direktor: Prof. Dr. I. Nolte) und der Klinik für kleine Klauentiere (Direktor: Prof. K.-H. Waldmann) der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover durchgeführt worden. Anhand eines eigens entwickelten Versuchsmodells am thoracodorsalen Gefäßbaum im M. latissimus dorsi werden Ossifikationsgrad und Ossifikationsdynamik sowie Gefäßdichte und Gefäßmuster in dreidimensionalen Trägermatrizes in Abhängigkeit von chirurgischer Gefäßversorgung und unterschiedlichen Besiedelungstechniken sowie Aufbau und Gestaltung von mikroskopischer Binnenstruktur und makroskopischem Design analysiert (Abb. 1). Das Ziel dieser experimentellen Forschungsarbeiten liegt darin, durch die Verbindung von innovativen Labortechniken und computer-assistierten Planungsmodalitäten einen patientenspezifischen, biologisch adäquaten Knochenersatz für den klinischen Gebrauch zu schaffen, welcher im Idealfall einer individuellen Defektsituation entspricht. Der Gesamtorganismus wird während des Präfabrikationsprozesses als natürlicher Bioreaktor genutzt.

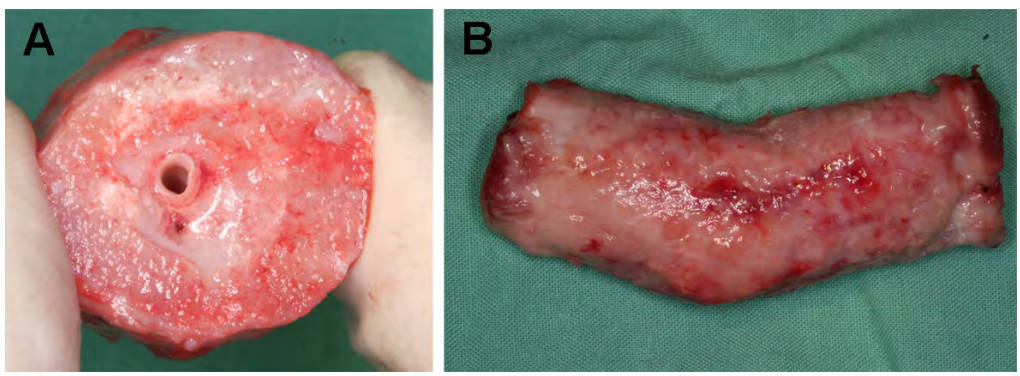


Abb. 1: Präfabrikation bioartifizieller Knochenkonstrukte, (A) Hohlgebohrter ß-Trikalziumphosphatblock (chronOs™, Synthes GmbH, Umkirch, Deutschland) mit axialem Gefäß nach der Explantation. (B) Durch den Einsatz mehrerer ß-Trikalziumphosphatblöcke und eine Besiedelung mit einem Gemisch aus autogener Beckenkammspongiosa sowie -aspirat ist es im in-vivo-Tissue-Engineering möglich, Konstrukte mit individualisierter Formgebung und klinisch relevanter Größe zu erzeugen.

Ergänzend zu der Etablierung von bioartifiziellen, vaskularisierten Knochenkonstrukten durch in-vivo-Präfabrikation waren die Auswirkungen von Beschichtungen und Zellbesiedelungen von Trägermaterialien (Poly(L-lactide-co-glycolide) (PLGA)- und β-Trikalziumphosphat (β-TCP, ChronOs®)-Scaffolds) auf die Vaskularisierung und Mikrozirkulation von in-vitro-Tissue-Engineering-Konstrukten ein weiterer wichtiger Schwerpunkt der Forschungsarbeit der Abteilung. So wurde in Kammer-Modellen an Nagern mittels der Technik der intravitalen Fluoreszenzmikroskopie untersucht, in wieweit verschiedene Beschichtungen bzw. Besiedelungen (VEGF, Kollagen, Osteoblasten, mesenchymale Stammzellen) zu einer Steigerung der Vaskularisation führen und durch welche Parameter oder Vorbehandlungen die Überlebensrate ausgesiedelter Zellen auf den Konstrukten gesteigert werden kann. Die bislang genutzten Kammer-Modelle dienten hauptsächlich der Analyse der vom Weichgewebe ausgehenden Angiogenese. Im Kontext der rekonstruktiven Versorgung von knöchernen Defekten durch bioartifizielle Knochenkonstrukte wird ein in-vivo-Untersuchungsmodell benötigt, das Aufschluss über die von knöchernen Strukturen ausgehende Vaskularisation dieser Konstrukte erlaubt. Mit dem Femur-Kammer-Modell wurde in der Abteilung ein neues Modell entwickelt, das insbesondere für die intravitalmikroskopische Untersuchung von Tissue-Engineering-Konstrukten bei der Integration in chondralen Knochen geeignet ist. Neben der Untersuchung der dynamischen Vorgänge der sich entwickelnden Mikrozirkulation erlaubt dieses Modell auch eine histologische Auswertung des osteoinduktiven Aspekts der verwendeten Scaffoldstrukturen (Abb. 2).

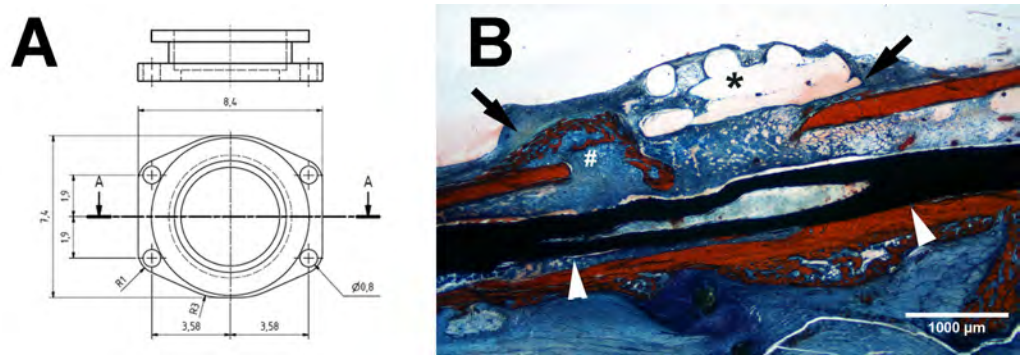


Abb. 2: Das neu entwickelte Modell der Femurkammer. (A) Technische Zeichnung der Beobachtungskammer in Seitenansicht und in der Aufsicht. (B) Histologische Auswertung eines Defektes im Femur nach dem Ende der Beobachtungszeit (22 Tage). Die Grenzen des knöchernen Defektes sind durch zwei schwarze Pfeile markiert, eingesetzt wurde ein PLGA-Scaffold (Stern). Ausgehend vom Rand des Defektes ist die Bildung neuen Hartgewebes (weißes Doppelkreuz) zu erkennen. Zur mechanischen Stabilisierung des Defektes wurde ein Marknagel (weiße Pfeilspitzen) verwendet.

Ein weiterer Baustein für eine erfolgreiche Therapie von knöchernen Defekten, insbesondere bei Defekten, die im Rahmen einer Tumorresektion erzeugt und operativ verschlossen wurden, ist ein erfolgreiches Konzept zur postoperativen Tumortherapie.

Bisphosphonate sind potente Inhibitoren der osteoklastären Knochenresorption und werden routinemäßig eingesetzt in der Therapie von ossär metastasierten soliden Tumoren. Eine Vielzahl präklinischer und klinischer Daten deuten auf eine direkte antitumorale Wirkung dieser Stoffklasse hin.

Nach Biopsien von oralen Plattenepithelkarzinomen werden nach schonender Gewebedissoziation (gentleMACS™, Miltenyi Biotec GmbH, Bergisch-Gladbach) aus Einzelsuspensionen Tumorzelllinien etabliert. Tumorzellkulturen werden protokollgemäß mit verschiedenen Bisphosphonaten (Etidronat, Alendronat, Ibandronat, Zolendronat) in steigender Konzentration (0 - 500 µM) für 24 - 72 Stunden inkubiert. Der Einfluss der Bisphosphonate auf die Zellvitalität und -proliferation wird mittels MTT-Assay ermittelt. Zur Detektion der Tumorzell-Apoptose wurden ein Caspase-3-Assay sowie ein Annexin-V-Assay verwendet (Abbildung 3).

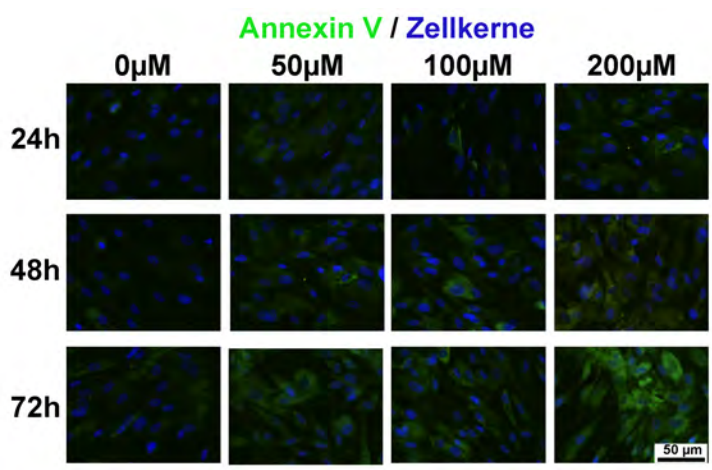


Abb. 3: Eine Behandlung von Tumorzellkulturen mit dem Bisphosphonat Zolendronat induziert zeit- und konzentrationsabhängig die Apotose der behandelten Zellen, Nachweis apoptotischer Zellen (grün) durch den Annexin V Assay, Zellkerne zeigen eine blaue Fluoreszenz.

Die bisherigen in-vitro-Untersuchungen belegen einen direkten zeit- und konzentrationsabhängigen antitumoralen Effekt der Bisphosphonate auf Tumorzellen oraler Plattenepithelkarzinome. Der Schwerpunkt künftiger in-vitro-Untersuchungen wird insbesondere im Bereich synergistischer Effekte der Bisphosphonate mit Zytostatika bzw. in der Kombination mit einer Bestrahlung liegen, mit dem Ziel, die Substanzklasse der Bisphosphonate im Rahmen adjuvanter Therapiekonzepte von Kopf-Hals-Karzinomen einzusetzen.

■ 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.), Tavassol, Frank (PD Dr. med. Dr. med. dent.), Eckardt, André (Prof. Dr. med. Dr. med. dent., MBA); Förderung: DFG: GE 820/6-1, RU 1224/1-1, 1-2; Heinz- und Ingeburg-Wille-Stiftung, Cortiss Hannover Herz- und Gewebeforschungs GmbH; Wirtschaft: Roche Pharma AG

Weitere Forschungsprojekte

Entwicklung prävitalisierter metallischer Hybridimplantate mit Biopolymerbeschichtung zur biologisch adäquaten patientenspezifischen Rekonstruktion von Gesichtsschädeldefekten

■ Projektleitung: Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Nolte, Ingo (Prof. Dr. vet.), Klinik für Kleintiere, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Haferkamp, Heinrich-Dietrich (Prof. Dr.-Ing. Dr.-Ing. E.h. mult. Dr. med. h.c.) i.R., Institut für Werkstoffkunde, Leibniz-Universität Hannover; Förderung: DFG: GE 820/8-1

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 ß-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

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: MHH: HiLF,

Intravitale Untersuchung der frühen mikrovaskulären Reaktion auf die Inkorporation dreidimensionaler Trägermaterialien für die Knochenregeneration

■ Projektleitung: Tavassol, Frank (PD Dr. med. Dr. med. dent.), Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: HILF, MHH

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 (PD 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 Research Fund, AO Foundation, Schweiz (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen)

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 Research Fund, AO Foundation, Schweiz (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen)

Tumorstammzellen und Tumorangiogenese in Kopf-Hals-Karzinomen

■ Projektleitung: Zimmerer, Rüdiger (Dr. med.), Kampmann, Andreas (Dr. rer. nat.), Tavassol, Frank (PD Dr. med. Dr. med. dent.), Eckardt, André (Prof. Dr. med. Dr. med. dent., MBA); Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft

Wirkung von Bisphosphonaten auf die Periostperfusion am Tiermodell

■ Projektleitung: Lindhorst, Daniel (Dr. med.), von See, Constantin (PD 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 (PD 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 (PD Dr. med. dent.), Kampmann, Andreas (Dr. rer. nat.), Bormann, Kai-Hendrik (PD Dr. med. dent.), Rücker, 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 (PD Dr. med. Dr. med. dent.), Johnson, R., Eckardt, André (Prof. Dr. med. Dr. med. dent., MBA); Kooperationspartner: von Wasielewski, R. (PD Dr. med.), Pathologisches Institut; Wegener, Gerd (Dr. med.), Tumorzentrum

Originalpublikationen

Bormann KH, Gellrich NC, Kniha H, Dard M, Wieland M, Gahlert M. Biomechanical evaluation of a microstructured zirconia implant by a removal torque comparison with a standard Ti-SLA implant. Clin Oral Implants Res; 2011;DOI: 10.1111/j.1600-0501.2011.02291.x

Bormann KH, Suarez-Cunqueiro MM, von See C, Tavassol F, Dissmann JP, Ruecker M, Kokemueller H, Gellrich NC. Forty sandwich osteotomies in atrophic mandibles: a retrospective study. J Oral Maxillofac Surg; 2011;69(6):1562-1570

Brunotte I, Brachvogel P, Winter R, Meyer MW. Fulminant progressiv verlaufende nekrotisierende Fasziitis durch Streptococcus pyogenes. Klin Monbl Augenheilkd; 2012;229(1):64-65

Ding Y, Gellrich NC, Schwestka-Polly R. Long-term stability of combined orthodontic-surgical treatment of skeletal open bite. Chin J Orthodont; 2011;(2)72-75

Eckardt A, Brachvogel P, Anipchenko AN. Long-term results following mandibular resection in newborns with autogeneous rib graft for reconstruction of mandibular defects. Stomatologiia (Mosk); 2011;90(4):66-70

Eckardt AM, Kokemüller H, Tavassol F, Gellrich NC. Reconstruction of oral mucosal defects using the nasolabial flap: clinical experience with 22 patients. Head Neck Oncol; 2011;3:28

Eckardt AM, Lemound J, Lindhorst D, Rana M, Gellrich NC. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in oncologic patients: a challenging problem. Anticancer Res; 2011;31(6):2313-2318

Eckardt AM, Rana M, Essig H, Gellrich NC. Orbital metastases as first sign of metastatic spread in breast cancer: Case report and review of the literature. Head Neck Oncol; 2011;3:37

Essig H, Rana M, Kokemueller H, von See C, Ruecker M, Tavassol F, Gellrich NC. Pre-operative planning for mandibular reconstruction - A full digital planning workflow resulting in a patient specific reconstruction. Head Neck Oncol; 2011;3:45

Essig H, Rana M, Meyer A, Eckardt AM, Kokemueller H, von See C, Lindhorst D, Tavassol F, Ruecker M, Gellrich NC. Virtual 3D tumor marking - exact intraoperative coordinate mapping improve postoperative radiotherapy. Radiat Oncol; 2011;6(1):159

Kokemueller H, Konstantinovic VS, Barth EL, Goldhahn S, von See C, Tavassol F, Essig H, Gellrich NC. Endoscope-Assisted Transoral Reduction and Internal Fixation Versus Closed Treatment of Mandibular Condylar Process Fractures-A Prospective Double-Center Study. J Oral Maxillofac Surg; 2012;70(2):384-395

Kokemueller H, Rana M, Rublack J, Eckardt A, Tavassol F, Schumann P, Lindhorst D, Ruecker M, Gellrich NC. The Hannover experience: surgical treatment of tongue cancer-a clinical retrospective evaluation over a 30 years period. Head Neck Oncol; 2011;3:27

Kokemüller H, von See C, Essig H, Tavassol F, Rücker M, Schramm A, Majdani O, Gellrich NC. Rekonstruktion komplexer Mittelgesichtsdefekte durch individualisierte Titanimplantate. HNO; 2011;59(4):319-326

Kopic S, Wagner ME, Griessenauer C, Socrates T, Ritter M, Geibel JP. Vacuolar-type H(+)-ATPase-mediated proton transport in the rat parietal cell. Pflugers Arch; 2012;463(3):419-427

Lemound J, Brachvogel P, Götz F, Rücker M, Gellrich NC, Eckardt A. Treatment of mandibular high-flow vascular malformations: report of 2 cases. J Oral Maxillofac Surg; 2011;69(7):1956-1966

Lemound J, Eckardt A, Kokemüller H, von See C, Voss PJ, Tavassol F, Rücker M, Rana M, Gellrich NC. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: reliable soft tissue reconstruction using a local myofascial flap. Clin Oral Investig; 2011;DOI: 10.1007/s00784-011-0596-x

Rana M, Gellrich NC, Ghassemi A, Gerressen M, Riediger D, Modabber A. Three-dimensional evaluation of postoperative swelling after third molar surgery using 2 different cooling therapy methods: a randomized observer-blind prospective study. J Oral Maxillofac Surg; 2011;69(8):2092-2098

Rana M, Gellrich NC, Joos U, Piffko J, Kater W. 3D evaluation of postoperative swelling using two different cooling methods following orthognathic surgery: a randomised observer blind prospective pilot study. Int J Oral Maxillofac Surg; 2011;40(7):690-696

Rana M, Iqbal A, Warraich R, Ruecker M, Eckardt AM, Gellrich NC. Modern surgical management of tongue carcinoma - A clinical retrospective research over a 12 years period -. Head Neck Oncol; 2011;3(1):43

Rana M, von See C, Lindhorst D, Schumann P, Essig H, Kokemuller H, Rucker M, Gellrich NC. Increase in periosteal angiogenesis through heat shock conditioning. Head Face Med; 2011;7(1):22

Rana M, Warraich R, Kokemüller H, Lemound J, Essig H, Tavassol F, Eckardt A, Gellrich NC. Reconstruction of mandibular defects - clinical retrospective research over a 10-year period -. Head Neck Oncol; 2011;3:23

Schumann P, von See C, Kampmann A, Lindhorst D, Tavassol F, Kokemüller H, Bormann KH, Gellrich NC, Rücker M. Comparably accelerated vascularization by preincorporation of aortic fragments and mesenchymal stem cells in implanted tissue engineering constructs. J Biomed Mater Res A; 2011;97(4):383-394

Sinikovic B, Schumann P, Winkler M, Kuestermeyer J, Tavassol F, von See C, Carvalho C, Mulhaupt R, Bormann KH, Kokemueller H, Meyer-Lindenberg A, Laschke MW, Menger MD, Gellrich NC, Rücker M. Calvaria bone chamber-A new model for intravital assessment of osseous angiogenesis. J Biomed Mater Res A; 2011;99(2):151-157

Stoetzer M, Rana M, Von See C, Eckardt AM, Gellrich NC. Reconstruction of defects of maxillary sinus wall after removal of a huge odontogenic lesion using prebended 3D titanium-mesh and CAD/CAM technique - Methodology article -. Head Face Med; 2011;7(1):21

Tavassol F, Kampmann A, Lindhorst D, Schumann P, Kokemüller H, Bormann KH, Gellrich NC, Rücker M. Prolongated survival of osteoblast-like cells on biodegradable scaffolds by heat shock preconditioning. Tissue Eng Part A; 2011;17(15-16):1935-1943

Tavassol F, Kampmann A, Schumann P, Lindhorst D, Kokemüller H, Essig H, Meemken JH, Rücker M, Gellrich NC. A novel approach for studying microcirculation in bone defects by intravital fluorescence microscopy. Tissue Eng Part C Methods; 2011;17(12):1151-1159

Tavassol F, Kokemüller H, Müller-Tavassol C, Schramm A, Rücker M, Gellrich NC. A Quantitative Approach to Orbital Decompression in Graves' Disease Using Computer-Assisted Surgery: A Compilation of Different Techniques and Introduction of the „Temporal Cage". J Oral Maxillofac Surg; 2011;DOI: 10.1016/j.joms.2011.02.127

Tavassol F, Kokemüller H, Zimmerer R, Gellrich NC, Eckardt A. Effect of neoadjuvant chemoradiation and postoperative radiotherapy on expression of heat shock protein 70 (HSP70) in head and neck vessels. Radiat Oncol; 2011;6:81

Tavassol F, Spalthoff S, Essig H, Bredt M, Gellrich NC, Kokemüller H. Elongated coronoid process: CT-based quantitative analysis of the coronoid process and review of literature. Int J Oral Maxillofac Surg; 2012;41(3):331-338

Tavassol F, Starke OF, Kokemüller H, Wegener G, Müller-Tavassol CC, Gellrich NC, Eckardt A. Prognostic significance of heat shock protein 70 (HSP70) in patients with oral cancer. Head Neck Oncol; 2011;3:10

von See C, Gellrich NC, Rücker M, Kokemüller H, Kober H, Stöver E. Investigation of perfusion in osseous vessels in close vicinity to piezo-electric bone cutting. Br J Oral Maxillofac Surg; 2011;DOI: 10.1016/j.bjoms.2011.04.069

von See C, Rana M, Stoetzer M, Wilker C, Rücker M, Gellrich NC. A new model for the characterization of infection risk in gunshot injuries:Technology, principal consideration and clinical implementation. Head Face Med; 2011;7:18

von See C, Rücker M, Koch A, Kokemueller H, Schumann P, Ziebolz D, Gellrich NC. The influence of pressure changes on endodontically treated teeth during simulated dives. Int Endod J; 2012;45(1):57-62

Wagner ME, Rana M, Traenkenschuh W, Kokemueller H, Eckardt AM, Gellrich NC. Piezoelectric-assisted removal of a benign fibrous histiocytoma of the mandible: An innovative technique for prevention of dentoalveolar nerve injury. Head Face Med; 2011;7:20

Zizelmann C, Hammer B, Gellrich NC, Kokemuller H, Bormann KH, Rohner D. In vitro biomechanical comparison of the effect of pattern, inclination, and size of positional screws on load resistance for bilateral sagittal split osteotomy. J Oral Maxillofac Surg; 2011;69(5):1458-1463

Zizelmann C, Hammer B, Gellrich NC, Schwestka-Polly R, Rana M, Bucher P. An Evaluation of Face-Bow Transfer for the Planning of Orthognathic Surgery. J Oral Maxillofac Surg; 2011;DOI:10.1016/j.joms.2011.08.025

Buchbeiträge, Monografien

Gellrich NC, Essig H. Fehlbildungen des Gesichts. In: Vogt Peter M[Hrsg.]: Praxis der plastischen Chirurgie: plastisch-rekonstruktive Operationen - plastisch-ästhetische Operationen - Handchirurgie - Verbrennungschirurgie; mit 208 Tabellen. 1. AuflBerlin u.a.: Springer, 2011. S. 767-789

Abstracts

2011 wurden 53 Abstracts publiziert.

Habilitationen

See, Constantin von (PD Dr. med. dent.): Experimentelle Untersuchungen zu reaktiven Veränderungen von Knochen- und Weichgewebe nach einsetzen von Hydrogelexpandern.

Tavassol, Frank (PD Dr. med.): Intravitale Untersuchung der frühen mikrozirkulatorischen Reaktion auf die Inkorporation dreidimensionaler Tissue-Engineering-Konstrukte für die Knochenregeneration.

Promotionen

Jachmann, Ulrike (Dr. med.): Auswirkungen einer vorangegangenen Weichgewebeexpansion auf die Osseointegration isogener Knochenaugmentate und die Vaskularisierung des Augmentatlagers.

Meckfessel, Sandra (Dr. med. dent.): Introduction of e-learning in dental radiology reveals significantly improved results in final examination.

Torabi, Pouria (Dr. med. dent.): Klinische Nachuntersuchung an Patienten mit transkonjunktivalem Zugang bezüglich der Morbidität des Zuganges.

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 implantatassoziierter 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 Abt.seigenen 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 Tumortherapie analysiert, da der Implantatverlust aufgrund einer biofilminduzierten Periiimplantitis 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 Abt. 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 Abt.en 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

Bruchmechanische Analysen zur Charakterisierung des Haftverbundes zwischen Zirkoniumdoxid- und Verblendkeramiken

Bei der Herstellung von festsitzendem Zahnersatz, z. B. Kronen- und Brückenrestaurationen, werden seit einigen Jahren vermehrt vollkeramische Materialsysteme auf Basis der Hochleistungskeramik Zirkoniumdioxid eingesetzt. Die hervorragenden mechanischen Eigenschaften von Zirkoniumdioxid ermöglichen auch die Anfertigung komplexer Restaurationen in Bereichen der Mundhöhle, die hohen Kaubelastungen ausgesetzt sind. In der Vergangenheit konnten die mechanischen Anforderungen in diesen Indikationsbereichen ausschließlich von metallbasierten Restaurationssystemen erfüllt werden. Heute kann Zirkoniumdioxid als hochfester Gerüstwerkstoff verwendet werden, der zur Realisierung einer möglichst zahnähnlichen Ästhetik in einem Sinterprozess mit transluzenten glaskeramischen Massen verblendet wird. Der Verbundbereich zwischen diesen beiden Keramikkomponenten stellt jedoch einen Schwachpunkt dieses Restaurationskonzeptes dar. Im Vergleich zu traditionellen Metall-Keramik-Verbundsystemen treten im klinischen Einsatz häufiger Abplatzungen und Risse der Verblendkeramik auf, die auf eine schlechtere Haftung der Komponenten zurückgeführt werden (Abb. 1).

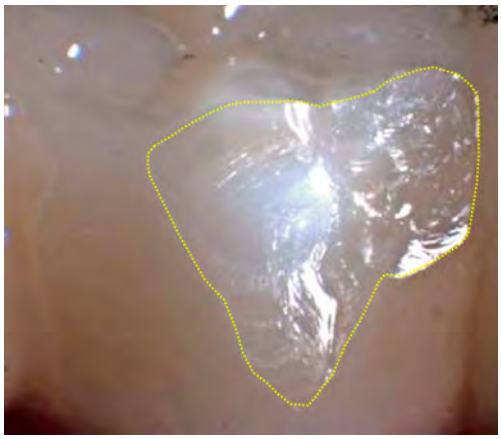


Abb. 1a: Verblendfraktur (Grenzen gelb markiert) an vollkeramischer Restauration mit Exposition des Zirkoniumdioxidgerüstes

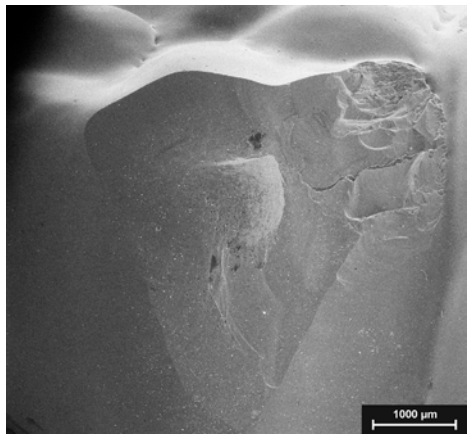


Abb. 1b: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der Verblendfraktur aus Abb. 1a

Die exakten Mechanismen des Haftverbundes zwischen Zirkoniumdioxid- und Verblendkeramiken sind jedoch bis heute nicht abschließend geklärt, neben einer mikromechanischen Retention wird vor allem ein chemischer Verbund diskutiert. Als weiterer wichtiger Faktor, der die Haftung beeinflusst, gelten Spannungen zwischen Gerüst- und Verblendkeramik, die bei der Abkühlung des Werkstücks nach dem Sinterprozess entstehen. Die Stärke dieser Spannungen wird durch Diskrepanzen im Wärmeausdehnungsverhalten der Verbundpartner bestimmt. Entsprechend den Erfahrungen bei Metall-Keramik-Verbundsystemen werden zur Verblendung von Zirkoniumdioxid Keramiken eingesetzt, die einen niedrigeren Wärmeausdehnungskoeffizienten aufweisen als das Gerüst. Bei der Abkühlung der Restauration entstehen dadurch Druckspannungen in der Verblendkeramik und Zugspannungen im Gerüst. Durch die Druckspannung erhält die empfindlichere Verblendkeramik eine gewisse Resistenz gegenüber während der Funktionsphase auftretenden Zugbelastungen. Dabei ist es entscheidend, dass die Ausdehnungskoeffizienten von Gerüst und Verblendung optimal aufeinander abgestimmt sind, um negative Einflüsse auf den Haftverbund zu verhindern.

Ziel dieses Projektes ist es, die Auswirkungen von thermisch induzierten Spannungen auf den Haftverbund zwischen Zirkoniumdioxid- und Verblendkeramiken zu untersuchen. In diesem Zusammenhang werden das thermische Expansionsverhalten von Zirkoniumdioxid und verschiedenen konventionellen und experimentellen Verblendkeramiken mittels Dilatometrie evaluiert und die thermischen Residualspannungen zwischen den Verbundpartnern berechnet. Die Evaluation der Verbundfestigkeit erfolgt in einer bruchmechanischen Analyse durch Ermittlung der Energiefreisetzungsrate eines in der Verbundzone zwischen Gerüst- und Verblendkeramik kontrolliert verlaufenden Risses. Neben dem Einfluss thermischer Residualspannungen auf den Haftverbund steht ebenfalls der Effekt unterschiedlicher Abkühlgeschwindigkeiten während des Sinterprozesses sowie verschiedener Belastungsszenarien im Fokus dieses Projektes.

Eine besondere Innovation dieses Forschungsvorhabens liegt in der Bestimmung der Energiefreisetzungsrate zur Charakterisierung der Verbundfestigkeit zwischen den keramischen Komponenten. Dieses Verfahren konnte in der zahnmedizinischen Forschung bislang weltweit nur von einer Arbeitsgruppe im Bereich von Metall-Keramik-Verbundsystemen etabliert werden, die Anwendung auf keramische Verbundsysteme stellt ein Novum dar. Für die Durchführung von Haftverbundprüfungen zwischen Dentalkeramiken liegt derzeit keine Normierung vor. Bisher kamen vor allem Schertests und Zugtests zur Ermittlung des Haftverbundes bei Vollkeramiksystemen zum Einsatz. Bei diesen Testverfahren treten jedoch häufig Kohäsionsfrakturen innerhalb der Verblendkeramik auf, wodurch eine Interpretation der Ergebnisse bezüglich der Adhäsion zwischen Gerüst- und Verblendkeramik nur unzureichend möglich ist. Des Weiteren weisen die Messwerte aus diesen Untersuchungen eine hohe Streuung auf. Durch Ermittlung der Energiefreisetzungsrate zur Charakterisierung des Haftverbundes können diese negativen Einflussfaktoren umgangen werden. Bei diesem in der Zahnmedizin neuartigen Prüfverfahren werden streifenförmige, zweischichtige Prüfkörper auf der Seite der Verblendkeramik mit einer definierten Vorschädigung versehen. Das Kerben der Proben erfolgt nach der SEVNB- (Single-Edge V-Notched-Beam) Methode in Anlehnung an die ISO-Norm 23146. Dabei werden die Proben zunächst in einer Sägevorrichtung vorgekerbt und die Kerbe anschließend mit einer Rasierklinge und Diamantpaste manuell erweitert. Im weiteren Verlauf werden die Proben zur Ermittlung der Energiefreisetzungsrate dann in einer Vier-Punkt-Biegeprüfvorrichtung nach DIN EN 843 bei einer Vorschubgeschwindigkeit von nur 0,01 mm/min kontinuierlich belastet. Dabei liegt die Schicht der Verblendkeramik auf der Zugspannungsseite. Aufgrund der speziellen Spannungsverteilung, die durch dieses experimentelle Set-up realisiert werden kann (Abb. 2), kommt es unter Belastung zur kontrollierten Rissbildung ausgehend von der Spitze der Vorschädigung.

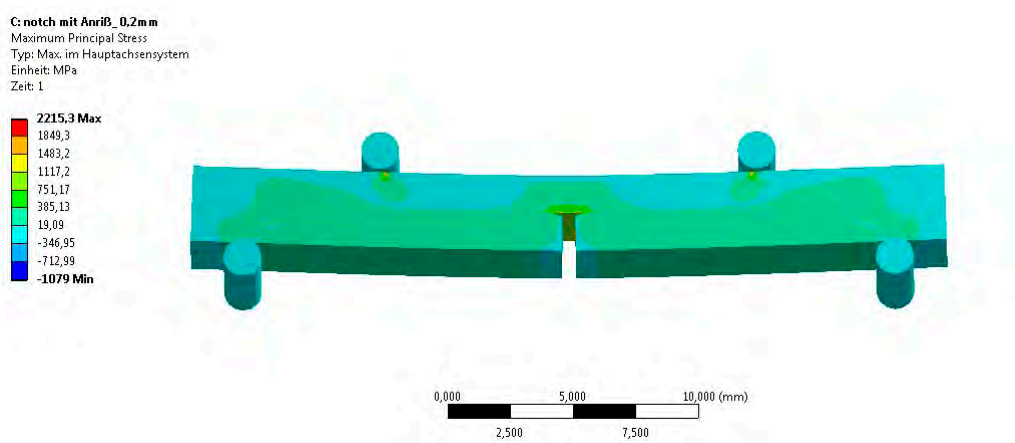


Abb. 2: Analyse der Spannungsverteilung bei Belastung einer zweischichtigen Probe im Vier-Punkt-Biegeversuch nach der Methode der Finiten Elemente (Dipl.-Ing. Daniela Jörn)

Der Riss verläuft senkrecht auf die Gerüstkeramik zu. Kurz vor Erreichen des Gerüstes zweigt sich der Riss auf und verläuft in der Verbundfläche zwischen Gerüst und Verblendung (Abb. 3). In dieser Phase bewegt sich der Riss an der Grenzfläche der Verbundpartner mit konstanter Geschwindigkeit fort (Abb. 4).

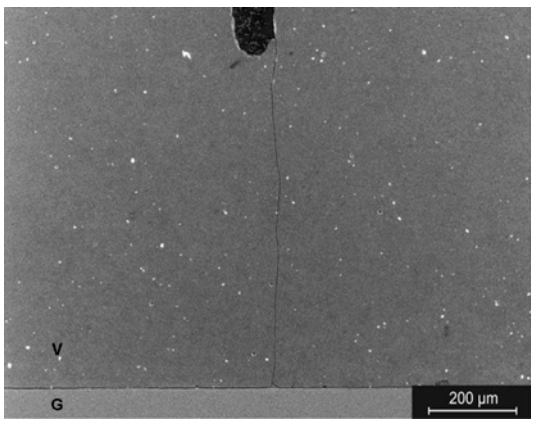


Abb. 3: Kontrollierter Rissverlauf ausgehend von der Vorschädigung

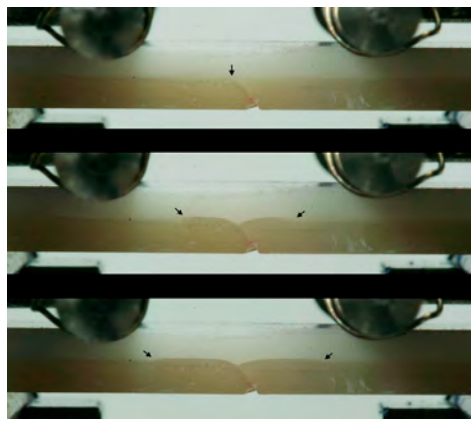


Abb. 4: Langsam voranschreitende Rissbildung (Pfeile) im Verbundbereich zwischen Zirkoniumdioxidkeramik (oben) und Verblendkeramik (unten)

Aus der dabei gemessenen Kraft kann die Energiefreisetzungsrate berechnet werden, welche mit der Qualität des Haftverbundes zwischen den beiden Keramiken korreliert. Die Anwendung dieser Methode erzeugt präzisere Ergebnisse mit geringerer Streuung der Messwerte, da sie die Möglichkeit bietet, einen Riss direkt an der Verbundfläche der Keramiken zu erzeugen, und diesen dort kontrolliert voranzutreiben.

Im bisherigen Projektverlauf ist es erfolgreich gelungen, die beschriebene Prüfmethode an der Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde für keramische Verbundsysteme zu etablieren. Die ersten mit diesem Verfahren gewonnen Ergebnisse zeigen, dass sowohl Residualspannungen aufgrund unterschiedlicher Ausdehnungskoeffizienten zwischen Gerüst und Verblendung als auch Spannungen, die während des Übergangs der Verblendkeramik vom plastischen in den festen Zustand entstehen, den Haftverbund zwischen Zirkoniumdioxid und Verblendkeramik beeinflussen [1]. Zwischen der Energiefreisetzungsrate und den berechneten Residualspannungen konnte eine Korrelation gefunden werden. Dabei wurden die höchsten Energiefreisetzungsraten bei einer Residualspannung von ca. -20 MPa ermittelt. Bei Materialkombinationen mit höheren und niedrigeren Residualspannungen waren die Energiefreisetzungsraten geringer, ein Spannungsniveau in dieser Größenordnung scheint somit den besten Haftverbund zu gewährleisten. Des Weiteren wurde untersucht, welchen Einfluss eine Langzeitabkühlung im Rahmen des Sinterprozesses auf die Verbundfestigkeit von Zirkoniumdioxid und Verblendkeramiken aufweist. Ziel einer solchen Langzeitabkühlung ist eine homogenere Spannungsverteilung insbesondere in der Verblendschicht und eine dadurch geringere Anfälligkeit gegenüber Frakturen unter funktioneller Belastung. Die bisher gewonnenen Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass eine solche Modifikation der Abkühlzeiten zumindest unter Biegebelastung mit einer Reduktion der Verbundfestigkeit zwischen Gerüst und Verblendung einhergeht [2].

Zukünftig wird ein Fokus des Projektes auf der Einbeziehung weiterer Faktoren liegen, die den Haftverbund vollkeramischer Restaurationssysteme beeinflussen. Dabei steht insbesondere die Simulation funktioneller Belastungen im Mittelpunkt des Interesses, um ein möglichst realistisches Bild darüber zu gewinnen, welchen relevanten Einflüssen Restaurationen im Milieu der Mundhöhle ausgesetzt sind. Diese Simulationen beinhalten neben Auslagerungen in wässriger Umgebung, thermischen Wechselbelastungen, wie sie insbesondere bei der Nahrungsaufnahme auftreten, auch zyklische mechanische Wechselbelastungen, die den Kauakt nachempfinden.

Literatur

1. Göstemeyer G, Jendras M, Borchers L, Bach F-W, Stiesch M, Kohorst P. Effect of thermal expansion mismatch on the Y-TZP/veneer interfacial adhesion determined by strain energy release rate. J Prosthodont Res 2011; doi:10.1016/j.jpor.2011.09.002.

2. Göstemeyer G, Jendras M, Dittmer MP, Bach F-W, Stiesch M, Kohorst P. Influence of the cooling rate on the zirconia/veneer interfacial adhesion. Acta Biomater 2010;6:4532-4538.

■ Projektleitung: Kohorst, Philipp (PD Dr. med. dent.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Charité Universitätsmedizin Berlin, Inst. für Werkstoffkunde der Leibniz Universität Hannover; Förderung: Deutsche Gesellschaft für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien (DGPro), Vita Zahnfabrik, BadSäckingen; Dentaurum, Ispringen, 3M ESPE Dental, Seefeld

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, Inst. 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: Inst. 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 (PD Dr. med. dent.; Kooperationspartner: Bach, Friedrich-Wilhelm (Prof. Dr.-Ing.), Hübsch, Christoph (Dipl.-Geow.), Jendras, Michael (Dr. rer. nat.), Inst. 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 zum Randschlussverhalten von Seitenzahnbrücken aus hochfester Strukturkeramik

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Kohorst, Philipp (PD Dr. med. dent.); Förderung: Degudent, Hanau, Schütz-Dental, Rosbach, Zirkonzahn, Bruneck, Italien, Amann-Girrbach, Pforzheim, KaVo, Leutkirch, Vita, Bad Säckingen, Degudent, Hanau

Charakterisierung der martensitischen Phasenumwandlung von YTZP-Keramik mittels

Atomkraftmikroskops (AFM)

■ Projektleitung: Strempel, 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 (PD Dr. med. dent.); Förderung: Vita Zahnfabrik, Bad Säckingen

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: Charité Universitätsmedizin Berlin, Inst. für Werkstoffkunde der Leibniz Universität Hannover; Förderung: Deutsche Gesellschaft für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien (DGPro), Vita Zahnfabrik, BadSäckingen; Dentaurum, Pforzheim, 3M ESPE Dental, Seefeld

Veränderung der Materialeigenschaften von Zirkoniumdioxidabutments unter dem Einfluss verschiedener Bearbeitungsszenarien

■ Projektleitung: Kohorst, Philipp (PD Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Robens, Nina (Dipl.-Ing. MSc), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Förderung: Astra Tech Dental, Mölndal/Schweden

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: Inst. Straumann AG, Basel/Schweiz, Straumann CADCAM GmbH, München, Forschungsgemeinschaft Dental e.V.

Einfluss mechanischer Wechselbelastungen auf die Komponentenbelastbarkeit komplexer implantatgetragener Brückenrestaurationen

■ Projektleitung: Kohorst, Philipp (PD Dr. med. dent.); Förderung: Biomain GmbH, Traunstein

Oberflächenfunktionalisierung dentaler Implantate mittels mechanischer Nanostrukturierungen zur Verminderung der Adhäsion oraler Biofilme

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Kohorst, Philipp (PD Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Laser Zentrum Hannover

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.), Inst. für Werkstoffkunde (IW), Leibniz Universität Hannover; Förderung: SFB 599, Vita Zahnfabrik, Bad Säckingen, Metoxit, Thayngen/Schweiz

Untersuchungen zum Einfluss einer Bonderapplikation 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

Untersuchungen der mikrobiellen Diversität supra- und subgingivaler Biofilme bei Patienten mit Periimplantitiden

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Schaumann, Simone; 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.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Inst. für Technische Chemie, Technische Universität Braunschweig,; Förderung: SFB 599

Analyse der antibakteriellen Wirkung innovativer polykationischer Copolymerbeschichtungen

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG, SFB 599

Analyse der mikrobiellen Diversität auf dentalen Implantaten, Implantataufbauten und natürlichen Zähnen im Hinblick auf eine klinische Relevanz einzelner Spezies

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Heuer, Wieland (PD Dr. med. dent.), Kettenring, Andreas, Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Chemische Mikrobiologie, Helmholtzzentrum für Infektionsforschung, Braunschweig; Förderung: DFG, SFB 599

Etablierung eines optimierten Gingiva-Zell-Modells zur Untersuchung von Biokompatibilität und Zelladhäsion in vitro anhand der Charakterisierung von Genexpressionsprofilen

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Heuer, Wieland (PD Dr. med. dent.), Andreas Winkel (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Genregulation und Differenzierung, Helmholtzzentrum für Infektionsforschung, Braunschweig; Förderung: DFG, SFB 599

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: Inst. für Technische Chemie, Technische Universität 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 (PD Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Orthopädische Klinik der MHH, Inst. für Technische Chemie, Technische Universität Braunschweig, Fachgebiet Medizintechnik, Technische Universität Berlin, Otto Bock Healthcare GmbH, Duderstadt; Förderung: BMBF

Untersuchungen der Biofilmentwicklung auf dentalen Implantaten und der korrespondierenden Entzündungsprozesse des periimplantären Gewebes im Rattenmodell

■ Projektleitung: Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Klinik für Neurochirurgie, Inst. für Physiologische Chemie, Inst. für Biometrie, MHH; Förderung: Hochschulinterne Leistungsförderung HiLF

Erosion von Befestigungszementen und Zahnhartsubstanz im Kronenrandbereich

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD), Victoria, Susanna; Förderung: Firma 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: Firma 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: Abt. Technische Chemie Makromolekularer Stoffe der TU Braunschweig

Vergleichende Untersuchung zur Stabilität provisorischer Befestigungszemente

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD); Förderung: Firma 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: Firma Voco

Kiefergelenkschmerzen auf der Spur - Lebensqualität bei kraniomandibulären Dysfunktionen

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Ismail, Fadi (Dr. med. dent.), Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD); Förderung: Firma 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: Firma Astra Tech

Die Wirkung von c-di-GMP auf die bakterielle Biofilmbildung - ein extrazellulärer Botenstoff?

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Stumpp, Sascha Nico (Dr. rer. nat.), Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Inst. für Pharmakologie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: MHH, HiLF

Einfluß oraler Infektionen auf die Telomeraseaktivität

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Melk, Anette (Prof. Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen der MHH, Haverich, Axel (Prof. Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie der MHH, Tegtbur, Uwe (Prof. Dr. med.), Inst. für Sportmedizin der MHH, Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie der MHH; Förderung: Exzellenzcluster Rebirth

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

Endothelial function and microinflammation are positively affected by local anti-infective periodontal therapy in children and adults suffering from gingivitis or periodontitis after renal transplantation

■ Projektleitung: Eberhard, Joerg (Prof. Dr. med. dent.), Melk, Anette (Prof. Dr. med.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Förderung: BMBF gefördertes Projekt im IFB Tx

Gewinnung, Kultivierung und Charakterisierung von dentalen Pulpa-Stammzellen aus Zahnmaterial

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Lehl, Helena, Steindorff, Marina (Dr. rer. nat.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.)

Epidemiologische Studien zum Vorliegen der kraniomandibulären Dysfunktion in der Bevölkerung

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD); Kooperationspartner: Abt. 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, Medizinische Hochschule Hannover

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.), Stumpp, Sascha Nico (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Inst. für Zelluläre Chemie, Medizinische Hochschule Hannover

Originalpublikationen

Bremer F, Grade S, Kohorst P, Stiesch M. In vivo biofilm formation on different dental ceramics. Quintessence Int; 2011;42(7):565-574

Calließ T, Sluszniak M, Heuer W, Winkel A, Bartsch I, Witte F, Stiesch M, Menzel M, Windhagen H. TExoPro - Antimikrobielle, biokompatible Oberflächenbeschichtung für ein permanentes infektfreies Haut-Implantat-Interface in der Konzeption von osseointegrierten, transcutan ausgeleiteten Extremitätenprothesen. Orthopädie-Technik; 2011;62(5):340-346

Deng S, Jepsen S, Dommisch H, Stiesch M, Fickenscher H, Maser E, Chen H, Eberhard J. Cysteine proteases from Porphyromonas gingivalis and TLR ligands synergistically induce the synthesis of the cytokine IL-8 in human artery endothelial cells. Arch Oral Biol; 2011;56(12):1583-1591

Dittmer MP, Dittmer S, Borchers L, Kohorst P, Stiesch M. Influence of the interface design on the yield force of the implant-abutment complex before and after cyclic mechanical loading. J Prosthodont Res; 2012;56(1):19-24

Dittmer S, Dittmer MP, Kohorst P, Jendras M, Borchers L, Stiesch M. Effect of Implant-Abutment Connection Design on Load Bearing Capacity and Failure Mode of Implants. J Prosthodont; 2011;20(7):510-516

Eisenburger M, Mache T, Borchers L, Stiesch M. Fracture stability of anterior zirconia crowns with different core designs and veneered using the layering or the press-over technique. Eur J Oral Sci; 2011;119(3):253-257

Elter C, Heuer W, Demling A, Hannig M, Heidenblut T, Stiesch M. Comparative analysis of biofilm formation on dental implant abutments with respect to supra- and subgingival areas: polytetrafluoroethylene versus titanium. Int J Prosthodont; 2011;24(4):373-375

Fadeeva E, Truong VK, Stiesch M, Chichkov BN, Crawford RJ, Wang J, Ivanova EP. Bacterial Retention on Superhydrophobic Titanium Surfaces Fabricated by Femtosecond Laser Ablation. Langmuir; 2011;DOI: 10.1021/la104607g

Göstemeyer G, Jendras M, Borchers L, Bach FW, Stiesch M, Kohorst P. Effect of thermal expansion mismatch on the Y-TZP/veneer interfacial adhesion determined by strain energy release rate. J Prosthodont Res; 2011;DOI: 10.1016/j.jpor.2011.09.002

Haworth J, Gray GB, Eisenburger M, Jagger DC. Änderung der Kavitätengröße bei Füllungsentfernung - eine In-vitro-Untersuchung. DZZ; 2011;66(1):30-36

Heidrich M, Kühnel MP, Kellner M, Lorbeer RA, Lange T, Winkel A, Stiesch M, Meyer H, Heisterkamp A. 3D imaging of biofilms on implants by detection of scattered light with a scanning laser optical tomograph. Biomed Opt Express; 2011;2(11):2982-2994

Heuer W, Kettenring A, Stumpp SN, Demling A, Gellermann E, Winkel A, Stiesch M. The microbial diversity of periimplant biofilms on implant fixed bar- and telescopic double crown attachments. J Oral Implantol; 2011;DOI: 10.1563/AAID-JOI-D-10-00088

Heuer W, Kettenring A, Stumpp SN, Eberhard J, Gellermann E, Winkel A, Stiesch M. Metagenomic analysis of the peri-implant and periodontal microflora in patients with clinical signs of gingivitis or mucositis. Clin Oral Investig; 2011;DOI: 10.1007/s00784-011-0561-8

Kohorst P, Borchers L, Strempel J, Stiesch M, Hassel T, Bach FW, Hubsch C. Low-temperature degradation of different zirconia ceramics for dental applications. Acta Biomater; 2012;8(3):1213-1220

Kühn C, Disque C, Mühl H, Orszag P, Stiesch M, Haverich A. Evaluation of commercial universal rRNA gene PCR plus sequencing tests for identification of bacteria and fungi associated with infectious endocarditis. J Clin Microbiol; 2011;49(8):2919-2923

Lindel ID, Elter C, Heuer W, Heidenblut T, Stiesch M, Schwestka-Polly R, Demling AP. Comparative analysis of long-term biofilm formation on metal and ceramic brackets. Angle Orthod; 2011;81(5):907-914

Mashaqi B, Marsch G, Shrestha M, Graf K, Stiesch M, Chaberny IF, Haverich A, Kuehn C. Antibiotic pretreatment of heart valve prostheses to prevent early prosthetic valve endocarditis. J Heart Valve Dis; 2011;20(5):582-586

Pfaffenroth C, Winkel A, Dempwolf W, Gamble LJ, Castner DG, Stiesch M, Menzel H. Self-Assembled Antimicrobial and Biocompatible Copolymer Films on Titanium. Macromol Biosci; 2011;11(11):1515-1525

Ringenberg L, Winkel A, Kufelt O, Behrens P, Stiesch M, Heuer W. The Effectiveness of Poly-(4-vinyl-N-hexylpyridiniumbromide) as an Antibacterial Implant Coating: An In Vitro Study. Int J Dent; 2011;2011:859140

Sarafidou K, Stiesch M, Dittmer MP, Borchers L, Kohorst P. Load-Bearing Capacity of Implant-Supported, Tooth-Supported, and Combined Zirconia-Fixed Dental Prostheses. Implant Dent; 2011;20(4):311-317

Sarafidou K, Stiesch M, Dittmer MP, Jorn D, Borchers L, Kohorst P. Load-bearing capacity of artificially aged zirconia fixed dental prostheses with heterogeneous abutment supports. Clin Oral Investig; 2011;DOI: 10.1007/s00784-011-0569-0

Schnaidt U, Kahlstorf M, Tschernitschek H. Vergleichende Untersuchung zur Verweildauer von Teilkronen-, Extension- und Endpfeilerbrücken. DZZ; 2011;66(5):348-354

Schnaidt U, Reichel A, Tschernitschek H. Die Einbindung endodontisch behandelter Zähne in prothetische Versorgungen. DZZ; 2011;66(11):738-744

Slawik S, Staufenbiel I, Schilke R, Nicksch S, Weinspach K, Stiesch M, Eberhard J. Probiotics affect the clinical inflammatory parameters of experimental gingivitis in humans. Eur J Clin Nutr; 2011;65(7):857-863

Übersichtsarbeiten

Schwabe L, Tschernitschek H. Einsatz von bildgebenden Verfahren in der Diagnostik von Kiefergelenkerkrankungen. NZB; 2011;46(6):16-20

Tschernitschek H, Geurtsen W, Wrbitzky R. Zahnärztliche Betreuung von Patienten mit Multiple Chemical Sensitivity (=MCS). DZZ; 2011;66(2):119-123

Tschernitschek H, Geurtsen W, Wrbitzky R. Zahnärztliche Betreuung von Patienten mit Multiple Chemical Sensitivity (=MCS). DZZ; 2011;66(12):913-917

Abstracts

2011 wurden 14 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Heuer, Wieland (PD Dr. med. dent.): Untersuchungen zur oralen Biofilmbildung und Evaluierung antibakterieller und antiadhäsiver Oberflächenfunktionalisierungen.

Promotionen

Demling, Corinna (Dr. med. dent.): Objektive und subjektive Parameter bei Patienten mit Diskusverlagerungen des Kiefergelenks.

Dittmer, Stephanie (Dr. med. dent.): Untersuchung von zahnärztlichen Implantaten mit unterschiedlichen Implantat-Abutment-Verbindungen hinsichtlich ihrer Belastbarkeit und des Versagensmodus in vitro.

Göstemeyer, Gerd (Dr. med. dent.): Der Einfluss thermisch induzierter Spannungen auf den Haftverbund zwischen Zirkoniumdioxid und Verblendkeramik.

Riechers, Jörg: Belastbarkeit direkt hergestellter provisorischer Brücken mit Glasfaserverstärkung: eine In-vitro-Studie.

Tegtmeyer, Sven (Dr. med. dent.): Experimentelle In-vitro-Untersuchung zum Einsatz der Hochdruckwasserstrahl-Technologie zur Bearbeitung von Dentin.

Master

Robens, Nina (M.Sc. Biomedizinische Technik (LUH)): Phasenumwandlung und Festigkeitsänderung verschiedener Zirkoniumdioxidkeramiken im Verlauf simulierter Alterung.

Wissenschaftspreise

Kohorst, Philipp (PD Dr. med. dent.) Der beste wissenschaftliche Vortrag auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien: „Einfluss des Wärmeausdehnungskoeffizienten auf den Haftverbund zwischen ZrO2 und Verblendkeramiken"; PEERS Förderpreis für die beste klinische Fallpräsentation. Titel der Präsentation: „ Abnehmbare Zirkoniumdioxidbrücke auf Teleskopkronen und individuellen Atlantis-Abutments aus Zirkoniumdioxid".

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.): Editor in chief: BioNano-Materials, Reviewer für peer-reviewed Journals: Journal of Oral Rehabilitation, Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift, Cranio, Lasers in Surgery & Medicine, Applied Microbiology and Biotechnology, Acta Biomaterialia; Wissenschaftlicher Beirat der ZWR, 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, Vorsitzender 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, Gutachter für Anträge bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.): Reviewer für peer-reviewed Journals: Journal of Clinical Peridontology, Clinical Oral Investigations, Archives of Oral Biology, Zeitschrift für Medizinische Ausbildung Mitglied der Kerngruppe „Deutscher Kompetenzbasierter Lernzielkatalog" Wissenschaftlicher Beirat der DZZ.

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, Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, Acta Biomaterialia, European Journal of Oral Sciences, Quintessence International, Materials, International Journal of Oral Sciences; Mitglied des PEERS (Platform for exchange of Experience, Education, Research and Science).

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.

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 auch über ein Histologielabor als etablierte wissenschaftliche Forschungseinrichtung.

Forschungsprojekte

Das Differenzierungspotential humaner Stammzellen aus der dentalen apikalen Papille unter dem Einfluss von Kunststoffmonomeren

Im Hinblick auf einen wachsenden Bedarf in der regenerativen Zahnmedizin sind in den letzten Jahren dentale Pulpa-Stammzellen (DPSCs), Stammzellen humaner exfoliierter Milchzähne (SHEDs), Stammzellen des parodontalen Ligaments (PDLSCs), dentale Follikel-Stammzellen (DFSCs) und Stammzellen der dentalen apikalen Papille (SCAPs) isoliert worden. Hierbei waren ganz besonders die mesenchymalen Stammzellen (MSC) im Fokus der Forschung, da diese ein hohes odontogenes Entwicklungspotenzial besitzen. Einige Untersuchungen haben inzwischen gezeigt, dass dentale MSCs, wie z.B. SHEDs und SCAPs in der Lage sind, in odontoblaste Zelllinien in vitro zu differenzieren und ektopische Pulpa-Dentin Zellkomplexe zu bilden, wenn sie subkutan in immunsupprimierte Mäuse transplantiert wurden. Weiterhin wurde kürzlich eine Stammzellpopulation aus dem dentalen Follikel isoliert, die als ´dental follicle precursor cells´ (DFPCs) identifiziert und bisher nur teilweise charakterisiert wurden.

Somit gibt es noch viele offene Fragen über die potentiellen Übereinstimmungen und Unterschiede in den Eigenschaften dieser verschiedenen Stammzellpopulationen. Es ist kritisch anzumerken, dass, obwohl die aus verschiedenen Quellen isolierten MSCs etliche gemeinsame Charakteristika aufweisen, es sich trotzdem um sehr heterogene Zellpopulationen handelt. Dies zeigt sich durch vielfältige phänotypische Unterschiede, welche auch auf unterschiedliche funktionelle Eigenschaften hinweisen. Sogar aus Einzelzell-Kolonien ausgewachsene Zellpopulationen, die aus derselben Pulpa stammen, können sehr heterogen z.B. in Bezug auf ihr odontogenes Potential sein, was vermutlich auf eine Bedeutung des Microenvironments der Zellen für deren genotypische Eigenschaften hinweist. Will man MSCs in der aktuellen Forschung im Hinblick auf deren Differenzierungspotential untereinander vergleichen kommt hinzu, dass gravierende Unterschiede der Isolierungs- und Kulturmethoden diesen wünschenswerten Ansatz komplizieren. Die von uns im Jahr 2010 begonnen Untersuchungen zur Charakterisierung von Stammzellen aus der menschlichen Pulpa und der apikalen Papille (SCAP) wurden im letzten Jahr unter folgenden Aspekten intensiviert und ausgeweitet: zusätzliche mesenchymale und embryonale Stammzellmarker sollten im Hinblick auf die Untersuchung des odontogenen Potentials der SCAP´s eingesetzt und damit eine weitergehende Charakterisierung dieser Zellen ermöglicht werden (A), niedrige

Konzentrationen an Monomeren sollten hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Differenzierung von Stammzellen untersucht werden. Dazu wurden exemplarisch zwei häufig in Füllungen verwendete Monomere ausgewählt (B).

Methoden

Die humanen mesenchymalen Stammzellkulturen (MSCs) wurden von impaktierten dritten Molaren (ohne abgeschlossenes Wurzelwachstum) junger, gesunder Spender etabliert (SCAP), deren Einverständniserklärung schriftlich eingeholt wurde. Es wurden Stammzellkulturen von 3 verschiedenen gesunden Spendern angelegt und miteinander verglichen. Die Zellen wurden mittels „cloning efficiency" und mit einer Palette von 10 Oberflächenmarkern mit Hilfe der Durchflußzytometrie (FACS) charakterisiert. Folgende Marker wurden zur Analyse verwendet: STRO-1, CD146, CD34, CD105, CD24, CD90 (mesenchymale Stammzellen), CD45, CD117 (hämatopoetische Stammzellen) und Nanog, Oct3/4 (embryonale Stammzellen). Das Differenzierungs/Mineralisierungspotential wurde mit und ohne Einfluss der Monomere anhand von Untersuchungen der Zell-Monolayer auf die Aktivität der alkalischen Phosphatase (AP) und auf die Bildung von Kalziumphosphat-haltigen Noduli mit der Alizarin Red S-Färbung nach 7, 14 und 21 Tagen bestimmt. Weiterhin wurde die Induktion/Inhibition relevanter Proteine der Differenzierung via des odontogen Potentials mittels RT-PCR im Agarosegel untersucht (BSP, DSPP, OCN). Die Monomer-Konzentrationen wurden in vorausgehenden Versuchen an den Zellen anhand von Konzentrationsreihen in Zytotoxizitätsassays bestimmt und sollten weniger al 10% Hemmung auf das Zellwachstum nach 72h aufweisen.

Ergebnisse

Zu A) Die FACS-Analysen der 3 SCAP-Zellkulturen waren für alle relevanten mesenchymalen und die verwendeten embryonalen Stammzellmarker (Nanog, Oct3/4) positiv, wobei die prozentualen Anteile unterschiedlich ausgeprägt waren. Im Gegensatz dazu waren alle Stammzellkulturen negativ für den hämatopoetischen Marker CD45 (wie schon in vorherigen Untersuchungen gezeigt) und einen weiteren hämatopoetischen Marker CD117, der auch als Proto-oncogen bezeichnet wird. Die quantitativ besten Ergebnisse bezüglich der Stammzelleigenschaften (hohe Proliferationsrate, Klonierungseigenschaften [Abbildung 1], Mineralisierungspotential [Abbildung 2] und Expression der Stammzellmarker [Abbildung 3]) zeigten Zellen von Spender 1.

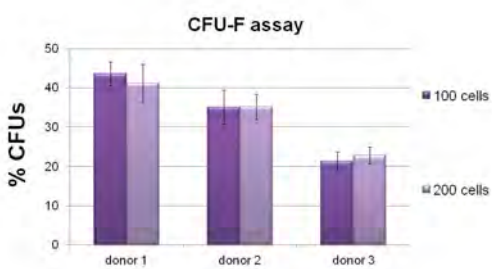


Abb. 1: CFU-F Effektivität in % von SCAP-Zellkulturen, die von drei Spendern stammten. Es wurden je 100 oder 200 Zellen pro well ausgesät, nach 10 Tagen wurde die Anzahl der Kolonien bestimmt

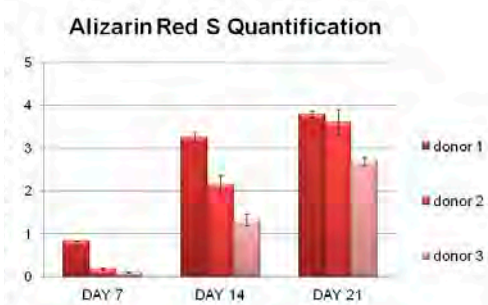


Abb. 2: Die Grafik zeigt das odontogene Potential der drei untersuchten Zellkulturen verschiedener Spender: die Mineralisierung der Zellen wurde mit Alizarin S quantifiziert

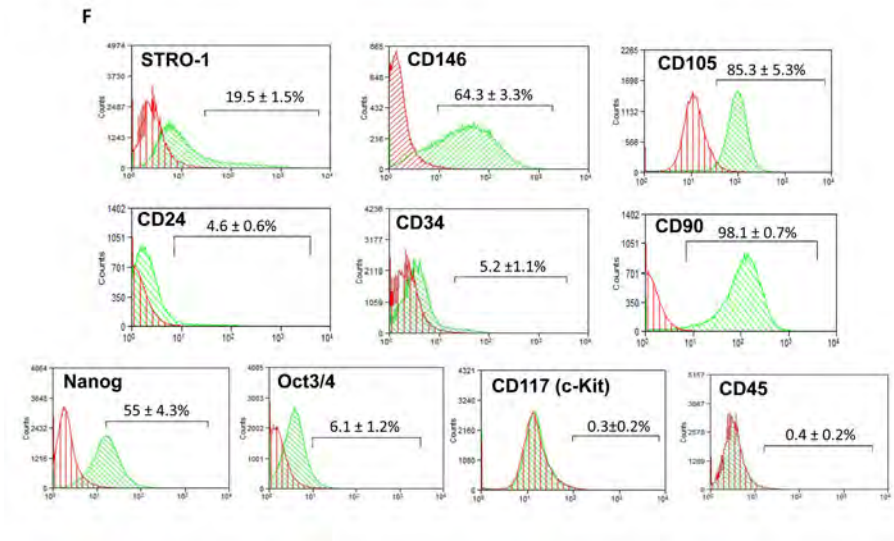


Abb. 3: Die repräsentativen Diagramme der `Single-parameter flow cytometry` zeigen die Expression der mesenchymalen und embryonalen Stammzellmarker in SCAP Zellen. Die Zellen sind für Marker positiv außer für CD45 und CD117

Diese wurden dann für die Untersuchungen zum Einfluss zweier Monomere auf das Differenzierungspotential verwendet. Zu B) Es zeigte sich, dass sowohl die Aktivität der AP, wie auch das Mineralisierungspotential der SCAPs in Anwesenheit subtoxischer Konzentrationen an HEMA (0,05, 0,1 und 0,5 mM) und TEGDMA (0,1, 0,5) nach 14 und 21 Tagen deutlich reduziert war [Abbildung 4].

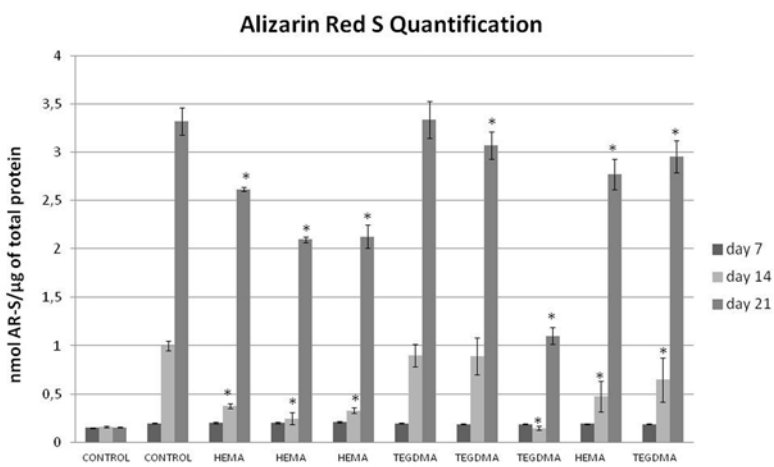


Abb. 4: Die Grafik zeigt das odontogene Potential der SCAP Zellkultur von Spender 1 in Anwesenheit der Monomere HEMA und TEGDMA verglichen mit unbehandelten Kontrollen. Die Sterne zeigen statistisch signifikante Unterschiede in der Menge der mineralisierten Matrix zu jedem Zeitpunkt (7, 14, 21 Tage) (one-way ANOVA, gefolgt vom Tukey post hoc test, $p<0,05$)

Die Expression von Differenzierungsmarkern, die progressiv von reifenden Odontoblasten gebildet werden (Osteocalcin, Bone sialoprotein, Dentin sialophosphoprotein), war ebenfalls bei den SCAPs durch den Einfluss von Monomeren konzentrationsabhängig deutlich reduziert. Nach 7 Tagen war die Expression von OCN und BSP durch HEMA (0,5, 0,1 mM) und 0,5 mM TEGDMA deutlich reduziert. Die Expression von DSPP war nach 7 Tagen sowohl in den Kontrollen als auch in den Monomer-behandelten Zellen gering. Nach 14 Tagen zeigten sich in der OCN- und BSP-Expression keine Unterschiede mehr, während die Expression von DSPP stark zugenommen hatte und nur unter dem Einfluss der höchsten TEGDMA-Konzentration (0,5mM) reduziert war.

Diskussion und Fazit

Die Untersuchungen der SCAP-Zellkulturen ergaben, dass diese einen hohen Stammzellanteil haben können, was durch die kombinierte Expression von mesenchymalen und embryonalen Stammzellmarkern gezeigt wurde. Die Gewinnung solcher Zellen ist von großem Interesse für regenerative Therapien. Bei geringer invasiven zahnmedizinischen Maßnahmen mit Beeinträchtigungen bzw. Verletzungen der Pulpa oder auch initialer Karies weist die Pulpa eine Reparaturkapazität auf, die Zellen können reaktiv neues Dentin bilden (reaktive Dentinogenese). Bei schwerwiegenderen Verletzungen und tiefen Kavitäten ist jedoch eine körpereigene Reparatur oft nicht mehr möglich, weil die vorhandenen Zellen zu stark geschädigt wurden. In diesem Zusammenhang stellte sich dann ebenso die Frage nach Beeinträchtigung der Pulpa durch diffundierende Monomere aus restorativen Materialien. In den hier vorgestellten Untersuchungen konnten die SCAP-Zellkulturen hinsichtlich ihrer Funktionen weitergehend charakterisiert werden und es konnte gezeigt werden, dass geringe Konzentrationen von zwei häufig in Füllungsmaterialien vorkommenden Monomeren das Differenzierungspotential von Stammzellen vermindern bzw. verzögern können. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass durch eine latente und längerdauernde Elution von geringen Konzentrationen an Monomeren aus Füllungen (wie sie durchaus in vivo vorkommen können) die Reparaturkapazität und Funktion von in der Pulpa vorhandenen Stammzellen verhindert bzw. verzögert wird.

Unser Dank für Unterstützung bei den FACS-Analysen gilt Herrn M. Ballmeier (Dr.) vom TPFZ.

■ Projektleitung: Leyhausen G., Volk J., Geurtsen W., Bakopoulou A.

Weitere Forschungsprojekte

Verbundprojekt: Marine Naturstoffe II: Biomimetische medizinische und zahnmedizinische Materialien mit nanoskaliger Struktur

■ Projektleitung: Geurtsen, Werner (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Müller, WEG (Prof. Dr. med.), Schröder (Prof. Dr. med.), Tremel (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF / MHH

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, Alexander (Dr. med. dent.); Förderung: DGZMK

Zahnputzsystematik und -technik für die Verbesserung der Zahn- und Mundhygiene bei Recall-Patienten

■ Projektleitung: Günay, H. (Prof.Dr. med. dent.), Meyer, K. (Dr. med. dent.), Brückner, M.

Verankerung des Konzepts der zahnärztlichen Gesundheitsförderung im Diabetes-Pass

- Projektleitung: Günay, H. (Prof. Dr. med. dent.), Meyer, K. (Dr. med. dent.), Schulz, J.

Verankerung des Konzepts der „zahnärztlichen Gesundheitsfrühförderung" im Mutterpass und Kinder-Untersuchungsheft

- Projektleitung: Günay, H. (Prof. Dr. med. dent.), Meyer, K. (Dr. med. dent.), Sag, A.

Zahnärztliche Gesundheitsfrühförderung 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.

Wissenstand zu kariesdeterminierenden Parametern bei Kinder- und Zahnärzten

- Projektleitung: Schilke, Reinhard (Dr. med. dent.), Rodeck (PD Dr. med. dent.), Felgenhauer Fenja

Originalpublikationen

Bakopoulou A, Leyhausen G, Volk J, Tsiftsoglou A, Garefis P, Koidis P, Geurtsen W. Assessment of the impact of two different isolation methods on the osteo/odontogenic differentiation potential of human dental stem cells derived from deciduous teeth. Calcif Tissue Int; 2011;88(2):130-141

Bakopoulou A, Leyhausen G, Volk J, Tsiftsoglou A, Garefis P, Koidis P, Geurtsen W. Comparative analysis of in vitro osteo/odontogenic differentiation potential of human dental pulp stem cells (DPSCs) and stem cells from the apical papilla (SCAP). Arch Oral Biol; 2011;56(7):709-721

Bakopoulou A, Leyhausen G, Volk J, Tsiftsoglou A, Garefis P, Koidis P, Geurtsen W. Effects of HEMA and TEDGMA on the in vitro odontogenic differentiation potential of human pulp stem/progenitor cells derived from deciduous teeth. Dent Mater; 2011;27(6):608-617

Dimitrouli M, Geurtsen W, Lührs AK. Comparison of the push-out strength of two fiber post systems dependent on different types of resin cements. Clin Oral Investig; 2011;DOI: 10.1007/s00784-011-0571-6

Dimitrouli M, Geurtsen W, Lührs AK. Faserverstärkte Wurzelkanalstifte: Systeme und Verarbeitung - eine Übersicht. DZZ; 2011;66(3):175

Grigull L, Sykora KW, Tenger A, Bertram H, Meyer-Marcotty M, Hartmann H, Bültmann E, Beilken A, Zivicnjak M, Mynarek M, Osthaus AW, Schilke R, Kollewe K, Lücke T. Variable disease progression after successful stem cell transplantation: Prospective follow-up investigations in eight patients with Hurler syndrome. Pediatr Transplant; 2011;15(8):861-869

Günay H, Geurtsen W, Lührs AK. Conservative treatment of periodontal recessions with class V-defects using gingiva-shaded composite-A systematic treatment concept. Dent Update; 2011;38(2):124-6, 128-30, 132

Iversen R, Geurtsen W, Lührs AK. Kompositreparatur - Einfluss unterschiedlicher Vorbehandlungsmethoden auf die Verbundkraft. DZZ; 2011;66(9):639-646

Lührs AK. Veneerversorgung nach Frontzahntrauma und Kompositrestaurationen im Seitenzahnbereich - 5 Jahresergebnis. DZZ; 2011;66(1):15-23

Lührs AK. Veneerversorgung nach Frontzahntrauma und Kompositrestaurationen im Seitenzahnbereich - 5 Jahresergebnis. DZZ; 2011;66

Slawik S, Staufenbiel I, Schilke R, Nicksch S, Weinspach K, Stiesch M, Eberhard J. Probiotics affect the clinical inflammatory parameters of experimental gingivitis in humans. Eur J Clin Nutr; 2011;65(7):857-863

Weinspach K, Demling A, Gunay H, Geurtsen W, Schwestka-Polly R, Staufenbiel I. Short-term periodontal and microbiological changes following orthognathic surgery. J Craniomaxillofac Surg; 2011;DOI: 10.1016/j.jcms.2011.08.004

Weinspach K, Staufenbiel I, Günay H, Geurtsen W, Schwestka-Polly R, Demling AP. Influence of orthognathic surgery on periodontal tissues: Short-term results. J Orofac Orthop; 2011;72(4):279-289

Übersichtsarbeiten

Lührs AK. Diastemataschluss mittels direkter Technik im Frontzahnbereich. DZZ; 2011;66(9):628-635

Tschernitschek H, Geurtsen W, Wrbitzky R. Zahnärztliche Betreuung von Patienten mit Multiple Chemical Sensitivity (=MCS). DZZ; 2011;66(2):119-123

Abstracts

2011 wurden 17 Abstracts publiziert.

Wissenschaftspreise

Meyer, Karen: Lehrpreis in der Zahnmedizin der Studierendenschaft im SS 2011 (4. Studienjahr).

Lührs, AK: Wissenschaftspreis der Zahnärztekammer Nidersachsen zumThemenschwerpunkt „Überprüfung moderner Behandlungsmethoden".

Schilke, R, Günay H: Erfinderprämie „Zentrierhilfe für ein dentales Röntgenfilm-Haltersystem".

Auszeichnungen

Lührs, AK: Beste klinische Präsentation Vortragswettbewerb (Firma 3M Espe) Espertise Talent Award for Dental Scientists. „Mind the gap - diastema closure".

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 e.V., Institut für Sonderpädagogik der Philosophische Fakultät / Leibniz Universität Hannover und Institut für Öffentliche Finanzen / Leibniz Universität Hannover); 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.): Editorial Board Mitglied `Journal of Dental Research`; Editorial Board Mitglied `Clinical Oral Investigations`; Gründungs-Mitschriftleiter der Zeitschrift „Clinical Oral Investigations".

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Koppert

Tel.: 0511/532-2489 • 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. 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 Prof. Dr. Gregor Theilmeier den Ruf 2011 angenommen hat. Dadurch wurde die wissenschaftliche Schwerpunktschärfung der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin in die Bereiche Neurowissenschaften sowie kardiovaskuläre und Entzündungsforschung und perioperative Gerinnungsforschung zunächst abgeschlossen.

Unsere Projekte sind 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 hat im Berichtsjahr ein bis vor kurzem immer noch ungelöstes Problem, das nämlich der optimalen Zusammensetzung von Infusionslösungen für Kinder, gelöst und entscheidend zur Entwicklung und Zulassung einer neuartig zusammengesetzten Infusionslösung beigetragen. Die Effekte dieser Lösung wurden in multizentrischen Studien untersucht. Weiter werden im Schwerpunkt Inflammations-Forschung Fragestellungen, die sich Modulatoren von Entzündungs- und Matrix-Umbauprozessen als therapeutische Zielstrukturen zunutze machen, in grundlagenorientierten und in klinischen Studien bearbeitet. Darüber hinaus wurde eine große klinische Studie zur Frage des optimalen perioperativen Managements der Begleitmedikation unserer Patienten begonnen und die Förderung von der DFG im Rahmen einer Nachwuchsförderung bewilligt.

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: Chronifizierung von Schmerzen, klinisches Neuromonitoring, die grundlagen-orientierte Aufklärung der Mechanismen analgetisch und anästhestisch wirksamer Pharmaka und die Experimentelle Schmerzforschung, die in humanen Modellen des akuten Schmerzes und seiner Modulation den Mechanismen der Schmerzentwicklung und möglicher Interventionsmöglichkeiten nachgeht.

So ergeben die unterschiedlichen Forschungsaktivitäten der Klinik ein Profil, das sich um die Verbesserung der Sicherheit unserer kränker und älter werdenden Patienten bemüht.

Forschungsprojekte

Balancierte Flüssigkeits-, Volumen- und Transfusionstherapie bei Kindern

Bei Kindern wurden in der Vergangeneheit perioperativ natriumarme Infusionslösungen mit 5%- Glucosezusatz und Albuminlösungen eingesetzt. Diese bedarfsadaptierte Vorgehensweise führte bei grösseren Infusionsvolumina zu teilweise schweren Komplikationen und Zwischenfällen (z.B. hyponatriämische Enzephalopathie mit Hirnödem und respiratorischer Insuffizienz). Wird stattdessen isotone Kochsalzlösung (NaCl) verwendet, können hyperchlorämische Azidosen auftreten. Diese iatrogenen Probleme können fast vollständig vermieden werden, wenn perioperativ bei Kindern plasmaadaptierte balancierte Infusionslösungen eingesetzt werden, die die Zusammensetzung der Extrazellulärflüssigkeit möglichst genau abbilden. In einer tierexperimentellen Untersuchung konnte bei kleinen Schweinen gezeigt werden, dass bei einer Überinfusion mit 100 ml/kg der Säure- Basen- Elektrolyt- Haushalt (SBEH) und die Osmolarität stabil bleiben, wenn eine für Kinder optimierte balancierte Infusionslösung mit 1% Glucose verwendet wird, während mit einer natriumarmen oder elektrolytfreien Glucoselösung schwere Entgleisungen und deletäre Verläufe auftraten [Abbildung 1].

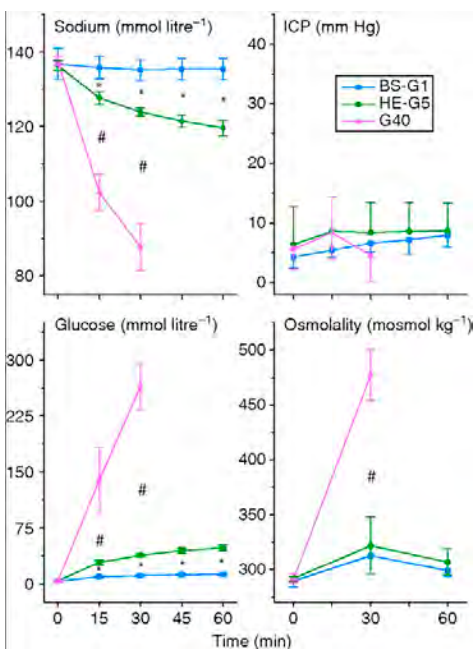


Abb. 1: Verlauf von Natrium, intrakraniellem Druck (ICP), Glucose und Osmolarität nach Infusion von 100 ml/kg balancierter Elektrolytlösung mit 1% Glucose (BS-G1), Halbelektrolytlösung mit 5% Glucose (HE-G5) und 40% Glucose (G40). Alle Versuchstiere mit G40 sind nach 30- 45 Minuten Infusionsdauer verstorben.

Nach Zulassung dieser balancierten Infusionslösung mit 1% Glucose wurden zwei „Postauthorization Safety Studies (PASS)" bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern durchgeführt, die ebenfalls zeigten, dass dieses Konzept in der perioperativen klinischen Anwendung zu einer Stabilisierung des SBEH und Stoffwechsels führt. Die früher gebräuchlichen Albuminlösungen sind inzwischen in der Kinderanästhesie durch die kostengünstigeren künstlichen Kolloide Gelatine (GEL) und Hydroxyäthylstärke (HES) abgelöst worden, die jedoch zu unerwünschten Arzneimittelreaktionen, z.B. Anaphylaxie bzw. Blutgerinnungs- und Nierenfunktionsstörungen führen können. In einer tierexperimentellen Untersuchung wurden die dosisabhängigen Auswirkungen von HES und GEL auf das Gerinnungssystem mittels Rotationsthrombelastografie und Impedanzaggregometrie untersucht, und es konnte gezeigt werden, dass das

Gerinnungssystem durch moderate Dosen (10- 20 ml/kg) dieser kolloiden Infusionslösungen kaum beeinflusst wird, während nach hohen Dosen (40 ml/kg) stärkere Auswirkungen als nach Kristalloiden nachweisbar waren [Abbildung 2].

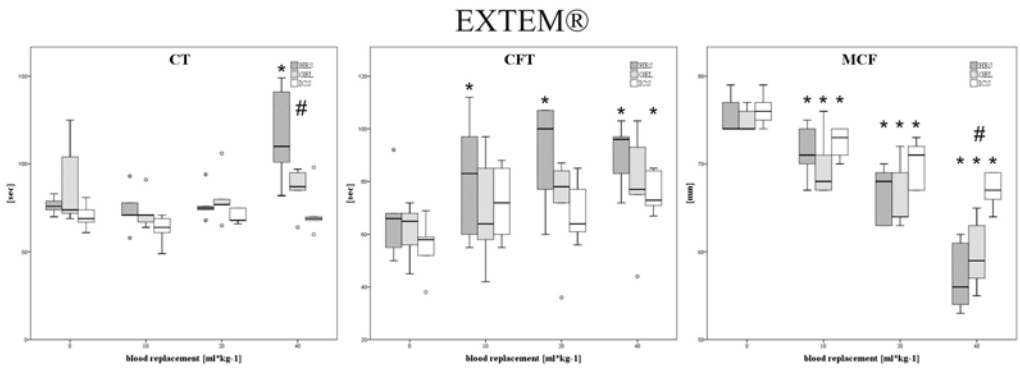


Abb. 2: Blutgerinnungsparameter „Coagulation Time (CT), Clot Formation Time (CFT), Maximum Clot Firmness (MCF)" während Volumenersatz mit Hydroxyäthylstärke (HES), Gelatine (GEL) oder balancierter Elektrolytlösung (ICS).

In einer weiteren multizentrischen PASS mit 1130 Kindern war die statistische Wahrscheinlichkeit für schwere unerwünschte Arzneimittelreaktionen nach HES 130 (z.B. Anaphylaxie, Koagulopathie, Nierenfunktionsstörungen) kleiner als 0,3%. Störungen des SBEH nach hohen HES-Dosen (>20 ml/kg) wurden seltener beobachtet, wenn HES in balancierter Elektrolytlösung statt NaCl verabreicht wurde. Auch Erythrozytenkonzentrate (EK) sind für Kinder unphysiologisch zusammengesetzt, so dass nach Massivtransfusionen metabolische Azidosen und Hyperkaliämien bzw. Hyperglykämien entstehen können. In einer experimentellen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass sich die Substratlast der EKs vermindert, wenn sie mit einem Cellsaver gewaschen werden. Mit der Standardwaschlösung

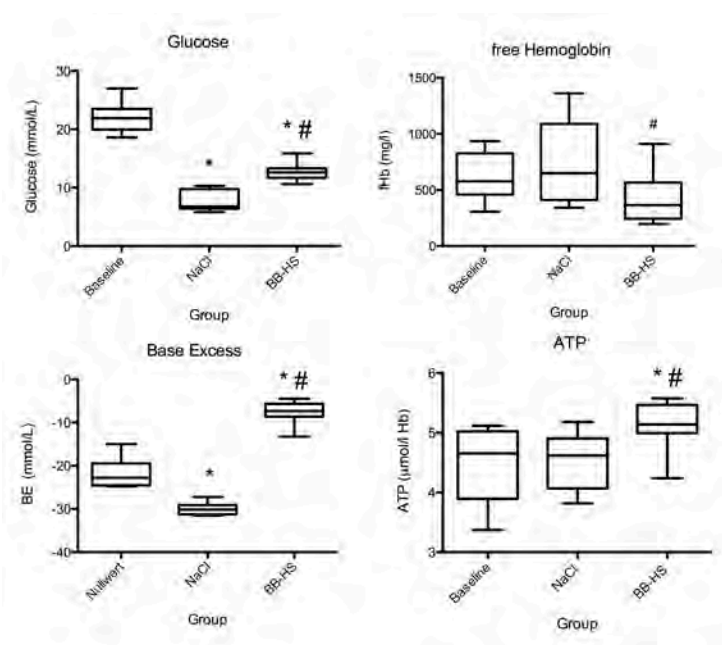


Abb. 3: Verlauf von Glucose, freiem Hämoglobin, Basenabweichung (BE) und Adenosintriphosphat (ATP) in Erythrozytenkonzentraten vor und nach Waschen mit Kochsalzlösung (NaCl) oder bikarbonatgepufferter Elektrolytlösung (BB- HS).

NaCl enstand allerdings ebenfalls eine hyperchlorämische Azidose, während eine bikarbonatgepufferte balancierte Elektrolytlösung zu einer Normalisierung des SBEH und zu einer Verbesserung der osmotischen Resistenz und des Gehalts an energiereichen Phosphaten (ATP) führte [Abbildung 3]. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Verwendung von möglichst physiologisch zusammengesetzten balancierten Infusionslösungen bzw. Blutprodukten bei grossen Eingriffen an Kindern entscheidend zu einer stabilen Aufrechterhaltung des inneren Milieus der empfindlichen Patienten beitragen kann. Wenn bereits Störungen bestehen, werden diese durch balancierte Lösungen in Richtung „normal" verändert. Auch im Falle einer fehlerhaften Anwendung sind Elektrolytentgleisungen oder Osmolaritätsstörungen mit physiologisch zusammengesetzten Infusionslösungen weniger wahrscheinlich, so dass dieses Konzept eine hohe immanente Sicherheit hat.
Arbeitsgruppe Kinderanästhesie: Bünte, Dennhardt, Huber, Osthaus, Sander, Sümpelmann, Witt.

■ Projektleitung: Sümpelmann, Robert Prof. Dr.; Kooperationspartner: MHH und TiHo: Boehne, Martin Dr., Kinderkardiologie; Debertin, Anette Solveig PD Dr., Rechtsmedizin; Hanke, Alexander Dr., Anästhesiologie; Hermann Elvis Josef Dr., Neurochirurgie; Jänisch, Stefanie Dr., Rechtsmedizin; Jüttner, Björn PD Dr., Anästhesiologie; Kaske, Martin Prof. Dr., TiHo-Klinik für Rinder; Lücke, Thomas Prof. Dr., Neuropädiatrie; Rahe-Meyer, Niels PD Dr. Dr., Anästhesiologie; Andere: Eich, Christoph PD Dr. Hannover; Gäbler, Ralf Dr., Dresden; Hollmann, Markus Prof. Dr. Dr., Amsterdam; Kretz, Franz- Josef Prof. Dr., Stuttgart; Luntzer, Robert Dr., Wien; de Leeuw, Thomas, Dr., Rotterdam; Mader, Thomas Dr., Halle; Mixa, Vladimir Dr., Prag; Förderung: LOM, Wirtschaft

Weitere Forschungsprojekte

Bedeutung der anti-inflammatorischen Effekte der Lektin-Domäne des Thrombomodulins für das maladaptive Remodeling

■ Projektleitung: Theilmeier, Gregor (Prof. Dr.) und Herzog, Christine (Dr.); Förderung: DFG

Die Rolle des murinen S1P Rezeptorsystems für das myokardiale Remodeling nach Ischämie und Reperfusion

■ Projektleitung: Larmann, Jan (Dr. med./Ph.D.); Kooperationspartner: Wollert, Kai (Prof. Dr.), AG Molekulare und Translationale Kardiologie; Förderung: MHH: HiLF

Multizentrische, randomisierte und kontrollierte Studie zum Absetzen oder Weiterführen der antihypertensiven Therapie bei großen gefäßchirurgischen Eingriffen

■ Projektleitung: Meinders, Antje, (Dr.); Kooperationspartner: Koch, Armin (Prof. Dr.), Institut für Biometrie; Förderung: DFG

Influence of novel local anaesthetics on voltage-gated neuronal sodium channels

■ Projektleitung: Ahrens, Jörg (PD Dr.); Kooperationspartner: Leuwer, Martin (Prof. Dr.), University of Liverpool; Förderung: Reckitt-Benkizer

A novel class of positive allosteric modulators of strychnine-sensitive glycine receptors

■ Projektleitung: Ahrens, Jörg (PD Dr.); Kooperationspartner: Lambert, Jeremy (Prof. Dr.), University of Dundee; Förderung: North Eastern Scottish Technologies

TRPA1 als molekularer Mechanismus für die Aktivierung nozizeptiver Neurone durch Ischämie

■ Projektleitung: de la Roche, Jeanne (Dr.); Förderung: HILF: MHH

Modulation spannungsabhängiger Natriumkanäle und der Erregbarkeit peripherer Nerven durch LPS als möglicher Pathomechanismus der Critical-Illness Myopathy (CIM) und Critical Illness Polyneuropathy (CIP)

■ Projektleitung: Foadi, Nilufar (Dr.); Förderung: MHH: HILF

Evaluation of Analgesic and Antihyperalgesic Properties of Tapentadol IR in a Standardized Human Pain Model (Continuous Cutaneous Electrical Stimulation [CCES])

■ Projektleitung: Koppert, Wolfgang (Prof. Dr.), Filitz, Jörg (Dr.); Förderung: Firma Grünenthal

Epilepsietypische EEG-Aktivität bei Inhalationsanästhesie

■ Projektleitung: Schultz, Barbara (PD Dr.), Schultz, Arthur (PD Dr. Dr.); Förderung: Rudolf-Frey-Gesellschaft

Prospektive Beobachtungsstudie zur Anwendung von Beriplex P/N bei chirurgischen Patienten mit Leberinsuffizienz

■ Projektleitung: Johanning, Kai (Dr.); Förderung: CSL Behring

Das i-scoop - ein neues Laryngoskop für den schwierigen und einfachen Atemweg

■ Projektleitung: Raymondos, Konstantinos (PD Dr.)

Ein- Lungen- Ventilation bei Kindern

■ Projektleitung: Witt, Lars (Dr.), Osthaus, Alexander (PD Dr.), Schröder, Timon, Sümpelmann, Robert (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Dingemann, Carmen (Dr.), Kinderchirurgie; Böthig, Dietmar (PD Dr.), Pädiatrische Kardiologie

A potent inhibition of voltage-gated Na+ channels as a possible mechanism for analgesic, local anaesthetic and proarrhythmic properties of methadone

■ Projektleitung: Leffler, Andreas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Lampert, Angelika (PD Dr.), Erlangen

Krankheitsbewältigungstherapie: Verstärkung der Effekte durch Phosphatidylserin? Eine randomisierte, kontrollierte Pilotstudie.

■ Projektleitung: Karst, Matthias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie

Bubble formation in decompression diving study (BUDDY-Projekt)

■ Projektleitung: Jüttner, Björn PD (Dr.); Kooperationspartner: DAN Europe Foundation

Originalpublikationen

Ahrens J, Foadi N, Eberhardt A, Haeseler G, Dengler R, Leffler A, Mühlenhoff M, Gerardy-Schahn R, Leuwer M. Defective Polysialylation and Sialylation Induce Opposite Effects on Gating of the Skeletal Na Channel NaV1.4 in Chinese Hamster Ovary Cells. Pharmacology; 2011;87(5-6):311-317

Anzueto A, Frutos-Vivar F, Esteban A, Bensalami N, Marks D, Raymondos K, Apezteguia C, Arabi Y, Hurtado J, Gonzalez M, Tomicic V, Abroug F, Elizalde J, Cakar N, Pelosi P, Ferguson ND, Ventila group. Influence of body mass index on outcome of the mechanically ventilated patients. Thorax; 2011;66(1):66-73

Bandschapp O, Filitz J, Urwyler A, Koppert W, Ruppen W. Tropisetron blocks analgesic action of acetaminophen: a human pain model study. Pain; 2011;152(6):1304-1310

Bataineh ZA, Zoeller C, Dingemann C, Osthaus A, Suempelmann R, Ure B. Our Experience with Single Lung Ventilation in Thoracoscopic Paediatric Surgery. Eur J Pediatr Surg; 2011;DOI: 10.1055/s-0031-1285920

de la Roche J, Buchholz V, Dengler R, Haeseler G, Leuwer M, Ahrens J. Paracetamol fails to positively modulate and directly activate chloride currents in human alpha1-glycine receptors. Pharmacology; 2011;87(1-2):115-120

Dennhardt N, Schoof S, Osthaus WA, Witt L, Bertram H, Sümpelmann R. Alterations of acid-base balance, electrolyte concentrations, and osmolality caused by nonionic hyperosmolar contrast medium during pediatric cardiac catheterization. Paediatr Anaesth; 2011;21(11):1119-1123

Dieck T, Steffens J, Sander B, Krauss T, Hoffmann N, Leister V, Panning B, Rahe-Meyer N, Raymondos K. Propofol, remifentanil and mivacurium: fast track surgery with poor intubating conditions. Minerva Anestesiol; 2011;77(6):585-591

Echtermeyer F, Harendza T, Hubrich S, Lorenz A, Herzog C, Mueller M, Schmitz M, Grund A, Larmann J, Stypmann J, Schieffer B, Lichtinghagen R, Hilfiker-Kleiner D, Wollert KC, Heineke J, Theilmeier G. Syndecan-4 signalling inhibits apoptosis and controls NFAT

activity during myocardial damage and remodelling. Cardiovasc Res; 2011;92(1):123-131

Engel MA, Leffler A, Niedermirtl F, Babes A, Zimmermann K, Filipovic MR, Izydorczyk I, Eberhardt M, Kichko TI, Mueller-Tribbensee SM, Khalil M, Siklosi N, Nau C, Ivanovic-Burmazovic I, Neuhuber WL, Becker C, Neurath MF, Reeh PW. TRPA1 and substance P mediate colitis in mice. Gastroenterology; 2011;141(4):1346-1358

Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, Kamler M, Kottenberg E, Thielmann M, Jakob H, Peters J. First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: a retrospective, single-center cohort study. Anesthesiology; 2011;115(6):1179-1191

Görlinger K, Dirkmann D, Weber CF, Rahe-Meyer N, Hanke AA. Algorithmen in der Hämotherapie. Anästhesiologie und Intensivmedizin; 2011;52(2):145-159

Grigull L, Sykora KW, Tenger A, Bertram H, Meyer-Marcotty M, Hartmann H, Bültmann E, Beilken A, Zivicnjak M, Mynarek M, Osthaus AW, Schilke R, Kollewe K, Lücke T. Variable disease progression after successful stem cell transplantation: Prospective follow-up investigations in eight patients with Hurler syndrome. Pediatr Transplant; 2011;15(8):861-869

Hanke AA, Dellweg C, Schöchl H, Weber CF, Jüttner B, Johanning K, Görlinger K, Rahe-Meyer N, Kienbaum P. Potential of whole blood coagulation reconstitution by desmopressin and fibrinogen under conditions of hypothermia and acidosis-an in vitro study using rotation thrombelastometry. Scand J Clin Lab Invest; 2011;71(4):292-298

Hanke AA, Maschler S, Schöchl H, Flöricke F, Görlinger K, Zanger K, Kienbaum P. In vitro impairment of whole blood coagulation and platelet function by hypertonic saline hydroxyethyl starch. Scand J Trauma Resusc Emerg Med; 2011;19:12

Herzog C, Lippmann I, Grobe K, Zamfir AD, Echtermeyer F, Seidler DG. The amino acid tryptophan prevents the biosynthesis of dermatan sulfate. Mol Biosyst; 2011;7(10):2872-2881

Herzog C, Schmitz M, Levkau B, Herrgott I, Mersmann J, Larmann J, Johanning K, Winterhalter M, Chun J, Müller FU, Echtermeyer F, Hildebrand R, Theilmeier G. Intravenous sphingosylphosphorylcholine protects ischemic and postischemic myocardial tissue in a mouse model of myocardial ischemia/reperfusion injury. Mediators Inflamm; 2010;2010:DOI: 10.1155/2010/425191

Karst Matthias. Cannabinoide bei (Tumor-)Schmerzen. DZO; 2011;43(4):150-153

Knüppel M, Kubicka S, Vogel A, Malek NP, Schneider M, Papendorf F, Greten T, Wedemeyer J, Schneider A. Combination of conservative and interventional therapy strategies for intra- and extrahepatic cholangiocellular carcinoma: a retrospective survival analysis. Gastroenterol Res Pract; 2012;ID:190708

Leffler A, Lattrell A, Kronewald S, Niedermirtl F, Nau C. Activation of TRPA1 by membrane permeable local anesthetics. Mol Pain; 2011;7:62

Liu Y, Echtermeyer F, Thilo F, Theilmeier G, Schmidt A, Schülein R, Jensen BL, Loddenkemper C, Jankowski V, Marcussen N, Gollasch M, Arendshorst WJ, Tepel M. The Proteoglycan Syndecan 4 Regulates Transient Receptor Potential Canonical 6 Channels via RhoA/ROCK Signaling. Arterioscler Thromb Vasc Biol; 2012;32(2):378-385

Lombardi R, Nin N, Lorente JA, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Hurtado J, Apezteguia C, Desmery P, Raymondos K, Tomicic V, Cakar N, Gonzalez M, Elizalde J, Nightingale P, Abroug F, Jibaja M, Arabi Y, Moreno R, Matamis D, Anzueto A, Esteban A, VENTILA Group. An assessment of the Acute Kidney Injury Network creatinine-based criteria in patients submitted to mechanical ventilation. Clin J Am Soc Nephrol; 2011;6(7):1547-1555

Molsberger A, Zhou J, Boewing L, Arndt D, Karst M, Teske W, Drabik A. An international expert survey on acupuncture in randomized controlled trials for low back pain and a validation of the low back pain acupuncture score. Eur J Med Res; 2011;16(3):133-138

Peinemann F, Grouven U, Bartel C, Sauerland S, Borchers H, Pinkawa M, Heidenreich A, Lange S. Permanent interstitial low-dose-rate brachytherapy for patients with localised prostate cancer: a systematic review of randomised and nonrandomised controlled clinical trials. Eur Urol; 2011;60(5):881-893

Peinemann F, Grouven U, Hemkens LG, Bartel C, Borchers H, Pinkawa M, Heidenreich A, Sauerland S. Low-dose rate brachytherapy for men with localized prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev; 2011;(7)(7):CD008871

Peinemann F, Grouven U, Kröger N, Bartel C, Pittler MH, Lange S. First-line matched related donor hematopoietic stem cell transplantation compared to immunosuppressive therapy in acquired severe aplastic anemia. PLoS One; 2011;6(4):e18572

Peinemann F, Kröger N, Bartel C, Grouven U, Pittler M, Erttmann R, Kulig M. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for metastatic rhabdomyosarcoma-a systematic review. PLoS One; 2011;6(2):e17127

Pelosi P, Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Anzueto A, Putensen C, Raymondos K, Apezteguia C, Desmery P, Hurtado J, Abroug F, Elizalde J, Tomicic V, Cakar N, Gonzalez M, Arabi Y, Moreno R, Esteban A, Ventila Study Group. Management and outcome of mechanically ventilated neurologic patients. Crit Care Med; 2011;39(6):1482-1492

Penuelas O, Frutos-Vivar F, Fernandez C, Anzueto A, Epstein SK, Apezteguia C, Gonzalez M, Nin N, Raymondos K, Tomicic V, Desmery P, Arabi Y, Pelosi P, Kuiper M, Jibaja M, Matamis D, Ferguson ND, Esteban A, Ventila Group. Characteristics and outcomes of ventilated patients according to time to liberation from mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med; 2011;184(4):430-437

Petersen B, Ramackers W, Lucas-Hahn A, Lemme E, Hassel P, Queisser AL, Herrmann D, Barg-Kues B, Carnwath JW, Klose J,

Tiede A, Friedrich L, Baars W, Schwinzer R, Winkler M, Niemann H. Transgenic expression of human heme oxygenase-1 in pigs confers resistance against xenograft rejection during ex vivo perfusion of porcine kidneys. Xenotransplantation; 2011;18(6):355-368

Rahe-Meyer N. Fibrinogen concentrate in the treatment of severe bleeding after aortic aneurysm graft surgery. Thromb Res; 2011;128 Suppl 1:S17-9

Raymondos K. The i-scoop: a laryngoscope with new perspectives. Anaesthesia; 2012;67(1):78

Raymondos K, Martin MU, Schmudlach T, Baus S, Weilbach C, Welte T, Krettek C, Frink M, Hildebrand F. Early alveolar and systemic mediator release in patients at different risks for ARDS after multiple trauma. Injury; 2012;43(2):189-195

Schmitto JD, Molitoris U, Haverich A, Strueber M. Implantation of a centrifugal pump as a left ventricular assist device through a novel, minimized approach: Upper hemisternotomy combined with anterolateral thoracotomy. J Thorac Cardiovasc Surg; 2012;143(2):511-513

Schöchl H, Nienaber U, Maegele M, Hochleitner G, Primavesi F, Steitz B, Arndt C, Hanke A, Voelckel W, Solomon C. Transfusion in trauma: thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. Crit Care; 2011;15(2):R83

Schrem H, Reichert M, Reichert B, Becker T, Lehner F, Kleine M, Bektas H, Johanning K, Strassburg CP, Klempnauer J. Value of the SOFA score as a predictive model for short-term survival in high-risk liver transplant recipients with a pre-transplant labMELD score ≥ 30. Langenbecks Arch Surg; 2011;DOI: 10.1007/s00423-011-0881-9

Solomon C, Budde U, Schneppenheim S, Czaja E, Hagl C, Schoechl H, von Depka M, Rahe-Meyer N. Acquired type 2A von Willebrand syndrome caused by aortic valve disease corrects during valve surgery. Br J Anaesth; 2011;106(4):494-500

Solomon C, Cadamuro J, Ziegler B, Schöchl H, Varvenne M, Sorensen B, Hochleitner G, Rahe-Meyer N. A comparison of fibrinogen measurement methods with fibrin clot elasticity assessed by thromboelastometry, before and after administration of fibrinogen concentrate in cardiac surgery patients. Transfusion; 2011;51(8):1695-1706

Solomon C, Rahe-Meyer N, Sorensen B. Fibrin formation is more impaired than thrombin generation and platelets immediately following cardiac surgery. Thromb Res; 2011;128(3):277-282

Solomon C, Traintinger S, Ziegler B, Hanke A, Rahe-Meyer N, Voelckel W, Schöchl H. Platelet function following trauma. A multiple electrode aggregometry study. Thromb Haemost; 2011;106(2):322-330

Sümpelmann R. Über Wasser, Salz und mehr.. Infusionstherapie bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern. Anaesthesist; 2011;60(1):8-9

Sümpelmann R, Becke K, Crean P, Jöhr M, Lönnqvist PA, Strauss JM, Veyckemans F. European consensus statement for intraoperative fluid therapy in children. Eur J Anaesthesiol; 2011;28(9):637-639

Sümpelmann R, Kretz FJ, Luntzer R, de Leeuw TG, Mixa V, Gäbler R, Eich C, Hollmann MW, Osthaus WA. Hydroxyethyl starch 130/0.42/6:1 for perioperative plasma volume replacement in 1130 children: results of an European prospective multicenter observational postauthorization safety study (PASS). Paediatr Anaesth; 2012;22(4):371-378

Sümpelmann R, Mader T, Dennhardt N, Witt L, Eich C, Osthaus WA. A novel isotonic balanced electrolyte solution with 1% glucose for intraoperative fluid therapy in neonates: results of a prospective multicentre observational postauthorisation safety study (PASS). Paediatr Anaesth; 2011;21(11):1114-1118

Weber CF, Sanders JO, Friedrich K, Gerlach R, Platz J, Miesbach W, Hanke AA, Hofstetter C. Stellenwert der Thrombelastometrie fur das Monitoring von Faktor XIII. Prospektive Observationsstudie bei neurochirurgischen Patienten. Hämostaseologie; 2011;31(2):111-117

Wehrfritz A, Namer B, Ihmsen H, Mueller C, Filitz J, Koppert W, Leffler A. Differential effects on sensory functions and measures of epidermal nerve fiber density after application of a lidocaine patch (5%) on healthy human skin. Eur J Pain; 2011;15(9):907-912

Weiss G, Lison S, Glaser M, Herberger S, Johanning K, Strasser T, Huber T, Spannagl M, Heindl B. Observational study of fibrinogen concentrate in massive hemorrhage: evaluation of a multicenter register. Blood Coagul Fibrinolysis; 2011;22(8):727-734

Witt L, Osthaus WA, Schröder T, Teich N, Dingemann C, Kübler J, Böthig D, Sümpelmann R. Single-lung ventilation with carbon dioxide hemipneumothorax: hemodynamic and respiratory effects in piglets. Paediatr Anaesth; 2011;DOI: 10.1111/j.1460-9592.2011.03766.x

Wrede KH, Stieglitz LH, Fiferna A, Karst M, Gerganov VM, Samii M, von Gosseln HH, Ludemann WO. Patient acceptance of awake craniotomy. Clin Neurol Neurosurg; 2011;113(10):880-884

Übersichtsarbeiten

Bitzinger D, Drexler B, Francis R, Hubrath M, Larmann J, Nau C, Redel A, Roewer N, Stehr S, Thal S, Theilmeier G, Urban B. Der Wissenschaftliche Arbeitskreis „Wissenschaftlicher Nachwuchs" der Deutschen Gesellschaft fur Anästhesiologie und Intensivmedizin. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther; 2011;46(6):444-447

Fink M, Kalpakcioglu B, Bernateck M, Gutenbrunner C. Gibt es Evidenz in der Balneotherapie rheumatologischer Erkrankungen? Aktuelle Rheumatol; 2011;36(3):157-164

Nugraha B, Karst M, Engeli S, Gutenbrunner C. Brain-derived neurotrophic factor and exercise in fibromyalgia syndrome patients: a mini review. Rheumatol Int; 2011;DOI: 10.1007/s00296-011-2348-2

Buchbeiträge, Monografien

Ahrens J, Adams HA. Schock und Schockbekämpfung. In: Adams HA, Flemming Andreas, Ahrens Jörg, Seebode Ralf, Medizinische Hochschule Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin[Hrsg.]: Kursbuch Notfallmedizin: Fibel für angehende Notärzte. 16. Aufl.Berlin: Lehmanns Media, 2011. S. 134-150

Bernateck M, Hammer M, Kuipers JG, Zeidler H, Köhler L, Hülsemann JL, Schnarr S. Gelenk- und Muskelschmerzen. In: Baron Ralf, Koppert W, Strumpf M, Willweber- A[Hrsg.]: Praktische Schmerztherapie. [interdisziplinäre Diagnostik - multimodale Therapie]. 2., aktualisierte und erw. Aufl.Berlin [u.a.]: Springer, 2011. S. 315-336

Schultz B, Schultz A, Kronberg H. Cerebral monitoring. In: Kramme R, Hoffmann KP, Pozos RS[Hrsg.]: Springer handbook of medical technology. with 139 tables. Berlin [u.a,]: Springer, 2011. S. 991-1001 (Springer handbook)

Schultz B, Schultz A, Kronberg H. Zerebrales Monitoring. In: Kramme R[Hrsg.]: Medizintechnik. Verfahren - Systeme - Informationsverarbeitung; 161 Tabellen. 4., vollst. überarb. und erw. Aufl.Berlin [u.a.]: Springer, 2011. S. 729-738

Herausgeberschaften

Adams HA, Flemming Andreas, Ahrens Jörg, Seebode Ralf, Medizinische Hochschule Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin[Hrsg.]: Kursbuch Notfallmedizin: Fibel für angehende Notärzte. 16. Aufl.Berlin: Lehmanns Media, 2011.

Adams HA, Flemming Andreas, Friedrich Lars, Ruschulte Heiner, European Resuscitation Council[Hrsg.]: Taschenatlas Notfallmedizin: [nach ERC 2010]. 2., überarb. Aufl.Stuttgart u.a.: Thieme, 2011.

Abstracts

2011 wurden 46 Abstracts publiziert.

Promotionen

Czaja, Eliana (Dr. med.): Qualitative und quantitative Veränderungen des von Willebrand Faktors bei Herzoperationen mit Einsatz der Herzlungenmaschine.

Dallmöller, Ansgar (Dr. med.): Untersuchung zur Effizienz der postoperativen Schmerztherapie nach Implantation von Knieendoprothesen am Klinikum Peine.

Demir, Reyhan (Dr. med.): Modulation of Glycine Receptor Function by the Synthetic Cannabinoid HU210.

Gerhardt, Maren (Dr. med.): Untersuchung zum Verlauf der Hautimpedanz und des EEG während einer Narkoseeinleitung mit Fentanyl und Etomidat.

Hartmann, Jennifer (Dr. med.): Prädiktivität von Thrombozytenadhäsion und -aggregation in Bezug auf den Bedarf an Transfusionsprodukten in der Herzchirurgie.

Kapitza, Karl Peter (Dr. med.): First non-contingent respiratory biofeedback placebo versus contingent biofeedback in patients with chronic low back pain: a randomized, controlled, double-blind trial.

Müller Irina (Dr. med.): Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität nach Lungentransplantationen unter der Berücksichtigung von perioperativen und spenderabhängigen Parametern.

Wissenschaftspreise

Schultz, Barbara (PD Dr.), Schultz, Arthur (PD Dr. Dr.): Das Projekt Narkose nach Maß (Narcotrend) erhielt anlässlich des 30-jährigen Bestehens des Erfinderzentrums Norddeutschland (EZN) einen Preis als herausragende Erfindung.

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.

Bernateck, Michael (PD Dr. med.): Peer Review-Gutachter für Fachzeitschriften.

Filitz, Jörg (Dr. med.): Peer Review-Gutachter für Fachzeitschriften.

Karst, Matthias (Prof. Dr. med.): Gutachter für verschiedene Fachzeitschriften, WIssenschaftlicher Beirat für Deutsche Zeitschrift für Akupunktur.

Koppert, Wolfgang (Prof. Dr. med.): Präsident der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS), 1. 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.

Schultz, Arthur (PD Dr. Dr. med.): Gutachtertätigkeit (peer review): Biomedical Signal Processing and Control.

Schultz, Barbara (PD Dr.): Gutachtertätigkeit (peer review): Medical Devices: Evidence and Research.

Sümpelmann, Robert (Prof. Dr.): Gutachtertätigkeit: Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie, Pediatric Anesthesia, European Journal of Anesthesiology, European Journal Pediatric Surgery. Programmkomitee Kinderanästhesie Deutscher Anästhesie Congress, Expertenpanel Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie.

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 des NAT.

Patente

Raymondos, Konstantinos (PD Dr.): Medical device for conducting a laryngoscopy and/or an intubation.

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.

Forschungsprojekte

Schockassoziierte Störungen der Hämostase - Eine Empfehlung der Sektion Schock der DIVI.

Projektleitung: Adams, Hans Anton, (Prof. Dr. med.), für die Sektion Schock der DIVI

Weitere Forschungsprojekte

ComPaS© - Computergestütztes Patientenverteilungs-System für den Großschadens- und Katastrophenfall.

Projektleitung: Adams, Hans Anton, (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Meyne, Sabine (Solvay), Flemming, Andreas, (Dr. med.), MHH

Behandlungsergebnisse bei Schwerbrandverletzten

Projektleitung: Adams, Hans Anton, (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Radtke, Christine, (PD Dr. med.), MHH, Seifert, Stefan, MHH, Tuchscherer, Claudia, MHH, Vogt, Peter M., (Prof. Dr. med.), MHH, Rennekampff, Oliver, (Prof. Dr. med.), MHH

Originalpublikationen

Werdan K, Ruß M, Buerke M, Engelmann L, Ferrari M, Friedrich I, Geppert A, Graf J, Hindricks G, Janssens U, Pieske BM, Prondzinsky R, Reith S, Trappe H-J, Zehender M, Zerkowski H-R, Zeymer U, Adams HA, Briegel J, Delle-Karth G, Schöndube FA, Schwaab B, Bode C, Christoph A, Erbel R, Fuhrmann JT, Strasser R, Figulla H-R, Görge G, Schmitt D, Schuler GG, Silber R-E, Tebbe U, Zwißler B. Deutsch-österreichische S3-Leitlinie „Infarktbedingter kardiogener Schock - Diagnose, Monitoring und Therapie". Intensivmedizin und Notfallmedizin; 2011;48(4):291-344

Übersichtsarbeiten

Adams HA, Flemming A. Kardipulmonale Reanimation 2010. Anästhesiologie und Intensivmedizin; 2011;52(1):9-19

Desel H, Flemming A, Zilker T, Sefrin P, Scherer G, Graf B, Geldner G, Hoppe U, Adams HA. Ergänzende Stellungnahme zur Publikation „Rauchgasinhalations-Intoxikation - Ursachen, Primärversorgung und Handlungsempfehlungen". Notarzt; 2011;27:181

Gänsslen A, Adams HA. Präklinische Versorgung beim Massenanfall von Verletzten im Rahmen eines Busbrandes. Crisis prevention; 2011;(1)40-43

Buchbeiträge, Monografien

Adams HA. Analgesie, Sedierung und Anästhesie. In: Adams HA, Flemming Andreas, Ahrens Jörg, Seebode Ralf, Medizinische Hochschule Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin[Hrsg.]: Kursbuch Notfallmedizin: Fibel für angehende Notärzte. 16. Aufl.Berlin: Lehmanns Media, 2011. S. 99-109

Adams HA. Analgesie, Sedierung und Anästhesie. In: Adams HA, Flemming A, Schulze K[Hrsg.]: Kursbuch Intensivtransport. 6. Aufl. Berlin: Lehmanns Media, 2011. S. 85-96

Adams HA. Anaphylaktischer Schock und Traumaversorgung - Brandverletzung, Polytrauma und Schockraumkonzept. In: Adams HA, Flemming Andreas, Roessler Markus, Medizinische Hochschule Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und

Katastrophenmedizin[Hrsg.]: Kursbuch Refresherkurs Notfallmedizin. 6. Aufl.Berlin: Lehmanns Media, 2011. S. 81-100

Adams HA. Ethische Aspekte der Notfal- und Intensivmedizin. In: Adams HA, Flemming Andreas, Ahrens Jörg, Seebode Ralf, Medizinische Hochschule Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin[Hrsg.]: Kursbuch Notfallmedizin: Fibel für angehende Notärzte. 16. Aufl.Berlin: Lehmanns Media, 2011. S. 127-132

Adams HA. Grundlagen des Notarztdienstes - eine Einführung. In: Adams HA, Flemming Andreas, Ahrens Jörg, Seebode Ralf, Medizinische Hochschule Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin[Hrsg.]: Kursbuch Notfallmedizin: Fibel für angehende Notärzte. 16. Aufl.Berlin: Lehmanns Media, 2011. S. 27-34

Adams HA. Hygiene und Infektionstransporte. In: Adams HA, Flemming Andreas, Ahrens Jörg, Seebode Ralf, Medizinische Hochschule Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin[Hrsg.]: Kursbuch Notfallmedizin: Fibel für angehende Notärzte. 16. Aufl.Berlin: Lehmanns Media, 2011. S. 381-388

Adams HA. Hygiene und Infektionstransporte. In: Adams HA, Flemming A, Schulze K[Hrsg.]: Kursbuch Intensivtransport. 6. Aufl. Berlin: Lehmanns Media, 2011. S. 177-184

Adams HA. Inhaltsverzeichnis Notfallkoffer. In: Adams HA, Flemming Andreas, Ahrens Jörg, Seebode Ralf, Medizinische Hochschule Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin[Hrsg.]: Kursbuch Notfallmedizin: Fibel für angehende Notärzte. 16. Aufl.Berlin: Lehmanns Media, 2011. S. 461-463

Adams HA. Interdisziplinäre Polytraumaversorgung und Schockraumkonzept. In: Adams HA, Flemming Andreas, Ahrens Jörg, Seebode Ralf, Medizinische Hochschule Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin[Hrsg.]: Kursbuch Notfallmedizin: Fibel für angehende Notärzte. 16. Aufl.Berlin: Lehmanns Media, 2011. S. 315-324

Adams HA. Massenanfall von Verletzten. In: Adams HA, Flemming Andreas, Roessler Markus, Medizinische Hochschule Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin[Hrsg.]: Kursbuch Refresherkurs Notfallmedizin. 6. Aufl.Berlin: Lehmanns Media, 2011. S. 126-132

Adams HA. Massenanfall von Verletzten - MANV. In: Adams HA, Flemming Andreas, Ahrens Jörg, Seebode Ralf, Medizinische Hochschule Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin[Hrsg.]: Kursbuch Notfallmedizin: Fibel für angehende Notärzte. 16. Aufl.Berlin: Lehmanns Media, 2011. S. 427-445

Adams HA. Die Reanimationsleitlinie 2010 für Erwachsene. In: Deutsche Akademie für Anästhesiologische Fortbildung[Hrsg.]: Aktuelles Wissen für Anästhesisten. Ebelsbach: Aktiv Druck und Verl., 2011. S. 229-240 (Refresher Course; 37)

Adams HA. Respiratorische Insuffizienz. In: Adams HA, Flemming A, Schulze K[Hrsg.]: Kursbuch Intensivtransport. 6. Aufl.Berlin: Lehmanns Media, 2011. S. 104-123

Adams HA. Sicherung der Kreislauffunktion. In: Adams HA, Flemming A, Schulze K[Hrsg.]: Kursbuch Intensivtransport. 6. Aufl.Berlin: Lehmanns Media, 2011. S. 74-84

Adams HA. Überwachung. In: Adams HA, Flemming A, Schulze K[Hrsg.]: Kursbuch Intensivtransport. 6. Aufl.Berlin: Lehmanns Media, 2011. S. 66-73

Adams HA. Update Retungsdienst - work and go. In: Adams HA, Flemming Andreas, Roessler Markus, Medizinische Hochschule Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin[Hrsg.]: Kursbuch Refresherkurs Notfallmedizin. 6. Aufl.Berlin: Lehmanns Media, 2011. S. 8-13

Adams HA, Flemming A. Kardiopulmonale Reanimation - CPR. In: Adams HA, Flemming Andreas, Roessler Markus, Medizinische Hochschule Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin[Hrsg.]: Kursbuch Refresherkurs Notfallmedizin. 6. Aufl.Berlin: Lehmanns Media, 2011. S. 37-47

Adams HA, Flemming A. Kardiopulmonale Reanimation - CPR. In: Adams HA, Flemming Andreas, Ahrens Jörg, Seebode Ralf, Medizinische Hochschule Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin[Hrsg.]: Kursbuch Notfallmedizin: Fibel für angehende Notärzte. 16. Aufl.Berlin: Lehmanns Media, 2011. S. 87-97

Adams HA, Flemming A. Management in der Schmerztherapie - Notarzt- und Notfalldienst. In: Baron R, Koppert W, Strumpf M, Willweber- A[Hrsg.]: Praktische Schmerztherapie. [interdisziplinäre Diagnostik - multimodale Therapie]. 2., aktualisierte und erw. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer, 2011. S. 497-504

Ahrens J, Adams HA. Schock und Schockbekämpfung. In: Adams HA, Flemming Andreas, Ahrens Jörg, Seebode Ralf, Medizinische Hochschule Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin[Hrsg.]: Kursbuch Notfallmedizin: Fibel für angehende Notärzte. 16. Aufl.Berlin: Lehmanns Media, 2011. S. 134-150

Flemming A, Adams HA. Akutes Koronarsyndrom - ACS. In: Adams HA, Flemming Andreas, Roessler Markus, Medizinische Hochschule Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin[Hrsg.]: Kursbuch Refresherkurs Notfallmedizin. 6. Aufl.Berlin: Lehmanns Media, 2011. S. 74-79

Hussein S, Adams HA. Schädel-Hirn-Trauma. In: Adams HA, Flemming Andreas, Ahrens Jörg, Seebode Ralf, Medizinische Hochschule Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin[Hrsg.]: Kursbuch Notfallmedizin: Fibel für angehende Notärzte. 16. Aufl.Berlin: Lehmanns Media, 2011. S. 261-266

Kauffels W, Adams HA. Gynäkologische und geburtshilfliche Notfälle. In: Adams HA, Flemming Andreas, Ahrens Jörg, Seebode Ralf, Medizinische Hochschule Stabsstelle für Interdisziplinäre

Notfall- und Katastrophenmedizin[Hrsg.]: Kursbuch Notfallmedizin: Fibel für angehende Notärzte. 16. Aufl.Berlin: Lehmanns Media, 2011. S. 344-352

Herausgeberschaften

Adams HA, Flemming A, Schulze K[Hrsg.]: Kursbuch Intensivtransport. 6. Aufl.Berlin: Lehmanns Media, 2011. S. 196 S.

Adams HA, Flemming Andreas, Ahrens Jörg, Seebode Ralf, Medizinische Hochschule Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin[Hrsg.]: Kursbuch Notfallmedizin: Fibel für angehende Notärzte. 16. Aufl.Berlin: Lehmanns Media, 2011.

Adams HA, Flemming Andreas, Friedrich Lars, Ruschulte Heiner, European Resuscitation Council[Hrsg.]: Taschenatlas Notfallmedizin: [nach ERC 2010]. 2., überarb. Aufl.Stuttgart u.a.: Thieme, 2011.

Adams HA, Flemming Andreas, Roessler Markus, Medizinische Hochschule Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin[Hrsg.]: Kursbuch Refresherkurs Notfallmedizin. 6. Aufl.Berlin: Lehmanns Media, 2011. S. 135 S.

Abstracts

2011 wurden 22 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Adams, Hans Anton, (Prof. Dr. med.): Sprecher der „Sektion Schock" der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) und Vizepräsident der Deutschen Akademie für Anästhesiologische Fortbildung (DAAF). CME-verantwortlicher Schriftleiter der Zeitschrift „Anästhesiologie & Intensivmedizin", Mitherausgeber der Zeitschrift „DIVI", Mitglied des Advisory Board „European Journal of Trauma and Emergency Surgery" sowie des Beirats der Zeitschriften „Der Anaesthesist" und „Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin"; Gutachter für das „Deutsche Ärzteblatt"; Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats für die Ressortforschungsinstitute des Medizinischen ABC-Schutzes der Bundeswehr; Mitglied des Beirats des Präsidiums der Deutschen Gesellschaft für Verbrennungsmedizin sowie im Arbeitskreis „Atemschutz" des Ausschusses Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung.

Klinik für Rehabilitationsmedizin

Direktor: Prof. Dr. Christoph Gutenbrunner

Tel.: 0511/532-4100 • E-Mail: gutenbrunner.christoph@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/rehabilitation.html

Forschungsprofil

Die Forschungsaktivitäten der Abteilung konnten in den letzten Jahren deutlich angehoben werden. Gleichzeitig wurde das Forschungsprofil geschärft und neu ausgerichtet. Als Grundlage der Neuausrichtung wurde das von Stucki & Grimby (1) entwickelte Modell der Forschung in der Physikalischen- und Rehabilitationsmedizin (PRM) verwendet, das sechs Forschungsbereiche identifiziert und definiert hat (2) und auf einer konsequenten Ausrichtung der Forschung auf die Funktionsfähigkeit im Sinne des ICF-Modells beruht. Es enthält die Bereiche „Clinical PRM Sciences", „Biosciences in PRM", „Biomedical Rehabilitation Sciences and Engineering", „Integrative Rehabilitation Sciences" und „Human Functioning Sciences". Bei diesem Spektrum des Gebietes ist es notwendig Schwerpunkte in der Forschung zu setzen. Daher wurden basierend auf den Forschungsaktivitäten der letzten Jahre die folgenden Forschungsbereiche etabliert (bzw. werden im Jahr 2012 realisiert):

A.) human functioning research: „Bereich Rehabilitationswissenschaften" mit den Schwerpunkten Grundlagen der Funktionsfähigkeit, Assessments und Berufsorientierung in der Rehabilitation.

B.) integrative and applied rehabilitation research: „Bereich angewandte Rehabilitationsforschung" mit den Schwerpunkten Entwicklung neuer Rehabilitationsstrategien und -programme, Evaluation der Rehabilitation der Rentenversicherung.

C.) clinical research and related basic sciences: „Bereich klinische und Grundlagenforschung" mit den Schwerpunkten Rehabilitation bei chronischen Schmerzen sowie Biomediatoren der Schmerzchronifizierung.

Der Bereich biomedical rehabilitation research wird derzeit als Forschungsbereich ohne spezifische Schwerpunktsetzung weitergeführt, wobei einzelne Projekte aus den Bereichen rehabilitative Technologien, Ergonomie und Therapiemittelwirkungen bearbeitet werden. In diesem Bereich findet auch weiterhin Forschung auf dem Gebiet der Balneologie und Medizinischen Klimatologie statt.

Was die Forschungsmittel angeht, so konnten die Drittmittel im Bereich der Rehabilitationsforschung mehr als verdoppelt werden. Darüber hinaus wurden die Mittel aus der Leistungsorientierten Mittelvergabe (Forschungs-LOM) konsequent in solche Projekte investiert, für die noch keine Drittmittel eingeworben werden konnten. Inhaltlich wurden in 2011 schwerpunktmäßig die folgenden Themen bearbeitet:

- Berufsorientierung der medizinischen Rehabilitation einschließlich Erfassung besonderer Problemlagen, Entwicklung prognostischer Kriterien und Entwicklung neuer arbeitsplatzorientierter Modelle
- Evaluationsmethoden zu Erfassung von Schulungseffekten in der Rehabilitation
- Funktionsfähigkeit und Rehabilitationsbedarf in verschiedenen Patientengruppen
- Evaluation der Wirksamkeit ambulanter rehabilitativer Interventionen bei chronischen Schmerzen
- Bedeutung von Schmerzmediatoren für die Symptomausprägung bei Patienten mit chronischen Schmerzen und als Wirkungsmechanismus rehabilitativer Interventionen.

(1) Stucki G, Grimby G. Organizing human functioning and rehabilitation research into distinct scientific fields. Part I: Developing a comprehensive structure from the cell to society. J Rehabil Med 2007; 39: 293-298.

(2) Gutenbrunner C, Lemoine F, Yelnik A, Joseph PA, de Korvin G, Neumann V, Delarque A. The field of competence of the specialist in physical and rehabilitation medicine (PRM) - Champ de compétence du spécialiste en médecine physique et de réadaptation. Ann Phys Rehabil Med 2011; 54: 298-318

Forschungsprojekte

Aerobic Exercise and Cogninive Behavioural Treatment (CBT) in Fibromyalgia - mechanisms and effects

1. Introduction

FMS is a chronic pain syndrome

The prevalence of fibromyalgia syndrome (FMS) is 1% to 2%. Patients diagnosed with FMS generally have several symptoms include chronic widespread pain (CWP), fatigue, sleep disturbance, depressive symptoms, cognitive problems, irritable bowel syndrome, other multiple somatic symptoms. A single partially objective sign - is tenderness on palpation (Carville et al., 2008), which is considered as the key feature of the American College of Rheumatology (ACR) definition (Wolfe et al., 1990). In detail, according to those criteria FMS is defined by the presence of widespread (musculoskeletal) pain of at least 3 months duration and pain upon palpation of at least 11 out of 18 specific tender points (TPs) (Wolfe et al., 1990). However, recently the concept of tender point hyperalgesia was criticised as it does not reflect the complexity of symptoms since in FMS, hyperalgesia is usually generalized and, more important, this concept ignores the central psychosocial and distress features of the syndrome (Wolfe et al., 2008). Therefore a new definition and diagnostic criteria for fibromyalgia has been developed by the ACR based on the widespread pain index (WPI) and the symptom severity (SS) scale (Wolfe et al., 2010). Within this new definition, fibromyalgia defined as combination of WPI and SS (WPI ≥7 and SS ≥5 or WPI 3-6 and SS ≥9). It shows that pain is not the only symptom of the syndrome and that it is necessary both to find interventions addressing to the complexity of symptoms and to look for mechanisms explaining the this variety.

Mechanism unclear

The difficulties in diagnosing and explaining FMS make physicians struggle to prescribe appropriate treatments. These lead to the needs of mechanism elucidation of FMS. Regarding this, several hypotheses of FMS have been emerged. One of leading hypotheses is autonomous dysfunction (HPA-axis) aberration (Bradley, 2009). Studies show aberration of many parameters related to pain contol mechanisms, immune system, genetic factors including mechanism of stress tolerance, depression and others. However the significance and interrelation of the findings is still unclear and more information is needed with respect to establish a convincing pathophysilogical model. This is of relevance for designing effective treatmemnt concepts, too.

Pain-related management of FMS

Since FMS patients have multiple symptoms, multimodal approach has been recommended. It consists of combination of pharmacological and non pharmacology interventions (Carville et al., 2008; Häuser et al., 2010). Pharmacological treatments mostly are analgesics, NSAIDs, and antidepressants. There are many different types of non-pharmacological therapies have been studied, including balneotheraphy (Nugraha et al., 2011), combination of aerobic and strengthening exercise (Sanudo et al., 2011), aerobic exercise (Bircan et al., 2008), cognitive behavioural therapy (CBT; Bennett and Nelson, 2006), or combination of aerobic exercise and CBT (van Koullil et al., 2010). The most prescribed non-pharmacological treatments for FMS patients are exercise and CBT (Vasquez-Rivera et al., 2009) because these treatments can effectively reduce pain, improve overall fitness, mood and quality of life.

2. Scope of Project

Scope of the study is to evaluate the added value of aerobic exercise and CBT in FMS patients. Additionally we are interested if both treatments have the same mechanism or different pathways. Furthermore, we used the patients and healthy subjects to compare them with regard to mediators of pain and other symptoms.

In this study, patients were assessed and randomised into four groups which consisted of aerobic exercise, CBT, combination of aerobic exercise and CBT, and without treatment groups. In treatment groups, they were treated for 12 weeks. Additionally, healthy control subjects were recruited for baseline comparison.

Pain as main outcome parameter and quality of life-related questionnaires were assessed before and after treatments period. In order to observe clinical relevance of these treatments additional evaluated was done after 6 months of last treatment. Additional parameters include pain-related mediators

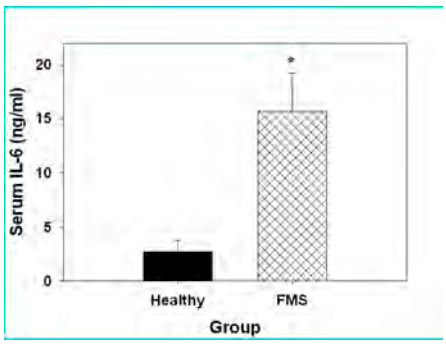


Abb. 1: Fig. 1 Level of IL-6 in FMS patients (n: healthy= 29; FMS= 64)

Parameter		Correlation	P-value
Serum IL-6	FIQ Total	R= -0.336	0.005*
	Fatigue	R= 0.145	0220
	Anxiety	R= 0.099	0.405
	Depression	R= 0.206	0.008*

Abb. 2: Table 1 Correlation of serum IL-6 with symptom intensity in FMS

3. Preliminary results

Preliminary results from one the mediators demonstrated that the level of interleukin-6 (IL-6) from serum of FMS patients is higher compared to healthy control. It has also correlation with symptom intensity of FMS, such as depression and quality of life assessed by the fibromyalgia impact questionnaire (FIQ) (Table 1). This example shows that mediators play a role not only as pain mediators, but also were related to other FMS symptoms.

On the next step, we will compare the level of IL-6 and other pain-related biomediators and to measure possible changes caused by the inverventions.

■ Projektleitung: Nugraha, Boya (M.Sc.); Kooperationspartner: Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie (MHH), Institut für Biometrie (MHH), Institut für Klinische Pharmakologie (MHH), Institut für Funktionelle und Angewandte Anatomie (MHH); Förderung: LOM

Weitere Forschungsprojekte

MBOR-Management - Projekt zur formativen Evaluation der Medizinisch-beruflich orientierten Rehabilitation (MBOR)

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. P.H.), Bethge, Matthias (Dr. phil.), Klinik für Rehabilitationsmedizin; 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 Munster 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

Intensivierte medizinisch-beruflich orientierte Rehabilitationsnachsorge (IMBORENA)

■ Projektleitung: Bethge, Matthias (Dr. phil.); Kooperationspartner: Gesundheitszentrum Hannover, ARC Braunschweig GmbH, ARC Wolfsburg, Sport- und Rehacentrum Magdeburg GmbH, ARZ Zwickau GmbH, ARC Dresden GmbH, ARZ Riesa, Rehazentrum Wöhrderwiese, Reha Tagesklinik im Forum Pankow GmbH & Co. KG in Berlin, Rehazentrum Straubing, Medaktiv Reha GmbH/Therapiezentrum Süd in Augsburg, Medica-Klinik für ambulante Rehabilitation und Sportmedizin Leipzig; Förderung: Deutsche Rentenversicherung Bund

Manualisierung der Patientenschulung „Berufliche Zukunft"- ein Behandlungsprogramm für Patienten mit beruflicher Problemlage in der medizinischen Rehabilitation

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. P.H.), Ehlebracht-König, Inge (Dr. med.), Rehazentrum Bad Eilsen; Kooperationspartner: Bönisch, Angelika (Dipl.-Psych.), Dorn, Monika (Dipl.-Psych), Rehazentrum Bad Eilsen; Förderung: Verein zur Förderung der Rehabilitation in Niedersachsen und Bremen e.V.

Projekt zur Integration von Studierenden mit fremdsprachigem Hintergrund

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutschen Akademischen Austauschdienst (DAAD) e.V.

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-Konig, 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, Jurgen (Prof. Dr. med.), 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

Multimodale Therapie und aerobes Training bei Mammakarzinom Patientinnen mit einem chronischen Cancer-Related-Fatigue Syndrom (CRF)

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.), Kröz, Matthias (Dr. med.), Forschungsinstitut Havelhöhe (FIH) gGmbH, Girke, Matthias (Dr. med.), Medizinisches Versorgungszentrum Havelhöhe; Kooperationspartner: Forschungsinstitut Havelhöhe (FIH) gGmbH, Herdecke und Gerhard Kienle Lehrstuhl der Universität Witten/Herdecke, Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe (GKH); Förderung: Forschungsinstitut Havelhöhe (FIH) gGmbH

Begleitevaluation der JobRehaMHH - arbeitsplatzorientierte Prävention und Rehabilitation für Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der MHH

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. P.H.); Kooperationspartner: Betriebärztlicher Dienst (MHH), Personalentwicklung (MHH), Personalrat (MHH); Förderung: MHH, Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover

Veränderung von Selbstmanagementfähigkeiten, stadienspezifischer Motivation und Teilhabe durch ein ambulantes Rehabilitationsprogramm bei Brustkrebspatientinnen

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. P.H.); Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft e.V.

Bewegen und Entspannen - Impulse für mehr Lebensqualität nach Brusterkrebserkrankung

■ 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), de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie (MHH); Förderung: Susan G. KOMEN e.V.

Effects of Exercise and Cognitive Behavioural Therapy on Pain Perception and Related Biomediators in Fibromyalgia Patients - A Pilot Study

■ Projektleitung: Nugraha, Boya (MSc), Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Burkard, Jäger (PD. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie (MHH), Framke, Theodor, Institut für Biometrie (MHH), Engeli, Stefan (PD. Dr. med.), Institut für Klinische Pharmakologie (MHH), Nave, Heike (Prof. Dr. med), Institut für Funktionelle und Angewandte Anatomie und Institut für Anatomie und Zellbiologie, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Lichtinghagen, Ralf (Prof. Dr.), Institut für Klinische Chemie (MHH); Förderung: LOM

Role of Pain Mediators in Fibromyalgia Syndrome

■ Projektleitung: Nugraha, Boya (MSc), Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Engeli, Stefan (PD. Dr. med.), Institut für Klinische Pharmakologie (MHH), Nave, Heike (Prof. Dr. med), Institut für Funktionelle und Angewandte Anatomie und Institut für Anatomie und Zellbiologie, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Lichtinghagen, Ralf (Prof. Dr.), Institut für Klinische Chemie (MHH), Scheibe, Renate (Dr.), Institut für Physiologische Chemie (MHH); Förderung: LOM

Development of ICF-based Conceptual Descriptions of Rehabilitation as a health strategy and of Physical and Rehabilitation Medicine

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Meyer, Thorsten (Prof. Dr.), Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung (MHH), Bickenbach, Jerome (Prof. Dr.), Queen's

University Kingston, Kanada, Cieza, Alarcos (PD Dr.), Ludwig-Maximilians-Universität München, Melvin, John (Prof. Dr.), Thomas Jefferson University, USA, Stucki, Gerold (Prof. Dr.), Universität Luzern

Entwicklung und Evaluation eines Patientenfragebogens zur Evaluation der Mobilität bei Patienten mit Amputationen der unteren Extremität

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.), Kohler, Friedbert (Prof. Dr.), The University of New South Wales, Sydney, Australien; Kooperationspartner: Schiappacasse, Carola (Dr. med.), Médica del centro de rehabilitación y Equipamento, Argentinien, Fialka-Moser, Veronika (Prof. Dr. med.), Klinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Wien, Österreich, Li, Jianan, The First Affiliated Hospital of Nan Jing Medical University, China

Development of an International Classification of health service Organisation in Rehabilitation (ICSO-R)

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Meyer, Thorsten (Prof. Dr. phil.), Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung (MHH), Stucki, Gerold (Prof. Dr.), Universität Luzern, Kiekens, Carlott (Dr.), UZ Leuven

Interdisziplinäre Adipositastherapie - erste Ergebnisse aus dem ambulanten Trainingsprogramm bei adipösen Erwachsenen

■ Projektleitung: Schiller, Jörg (Dr. med.), Schneider, Andrea (Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie (MHH), Jäger, Burkard (PD Dr.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie (MHH); Kooperationspartner: Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie (MHH), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie (MHH)

Mobile Früh-Rehabilitation in einer Akutklinik der Maximalversorgung: Langzeituntersuchung zum klinischen Bedarf unter Berücksichtigung organisatorischer und ökonomischer Rahmenbedingungen

■ Projektleitung: Küther, Gerald (PD Dr. med.)

Entwicklung und klinische Prüfung eines berührungslos arbeitenden Handthermometers zur Oberflächentemperaturmessung in der klinischen Diagnostik

■ Projektleitung: Küther, Gerald (PD Dr. med.), Meggle, Martin (Fa. Vorwerk)

Einfluss serieller CO2-Bäder auf die Wundheilung bei Patienten mit venösen Ulcera

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Forschungsinstitut für Balneologie, Prävention und Rehabilitation e.V., Staatsbad Pyrmont

Originalpublikationen

Bäcker M, Lüdtke R, Afra D, Cesur O, Langhorst J, Fink M, Bachmann J, Dobos GJ, Michalsen A. Effectiveness of leech therapy in chronic lateral epicondylitis: a randomized controlled trial. Clin J Pain; 2011;27(5):442-447

Bethge M. Erfolgsfaktoren medizinisch-beruflich orientierter orthopädischer Rehabilitation. Rehabilitation; 2011;50(3):145-151

Bethge M, Bartel S, Streibelt M, Lassahn C, Thren K. Verbesserte Behandlungsqualität durch integrierte Versorgung bei Knie- und Hüftgelenkersatz: Ergebnisse einer kontrollierten Studie. Rehabilitation; 2011;50(02):86-93

Bethge M, Egner U, Streibelt M, Radoschewski FM, Spyra K. Risikoindex Erwerbsminderungsrente (RI-EMR). Bundesgesundheitsblatt; 2011;54(11):1221-1228

Bethge M, Herbold D, Trowitzsch L, Jacobi C. Berufliche Teilhabe durch multimodale medizinisch-beruflich orientierte Rehabilitation. Public Health Forum; 2011;19(4):12.e1-12.e3

Bethge M, Herbold D, Trowitzsch L, Jacobi C. Work status and health-related quality of life following multimodal work hardening: A cluster randomised trial. J Back Musculoskelet Rehabil; 2011;24(3):161-172

Bethge M, Radoschewski FM. Adverse effects of effort-reward imbalance on work ability: longitudinal findings from the German Sociomedical Panel of Employees. Int J Public Health; 2011;DOI: 10.1007/s00038-011-0304-2

Dorn M, Bönisch A, Ehlebracht-König I. „Berufliche Zukunft"-Konzept und Akzeptanz eines Behandlungsprogramms bei sozialmedizinisch relevanter beruflicher Problemlage. Rehabilitation; 2011;50(1):44-56

Fink M, Hertel H, Steinmann D, Buhck H. Die epithetische Versorgung in der Rehabilitation mastektomierter Patientinnen. Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie; 2011;7(3):155-161

Gutenbrunner C, Lemoine F, Yelnik A, Joseph PA, de Korvin G, Neumann V, Delarque A. The field of competence of the specialist in physical and rehabilitation medicine (PRM). Ann Phys Rehabil Med; 2011;54(5):298-318

Gutenbrunner C, Meyer T, Melvin J, Stucki G. Towards a conceptual description of Physical and Rehabilitation Medicine. J Rehabil Med; 2011;43(9):760-764

Gutenbrunner C, Meyer T, Stucki G. The field of competence in physical and rehabilitation medicine in light of health classifications: an international perspective. Am J Phys Med Rehabil; 2011;90(7):521-525

Gutenbrunner C, Schwarze M. JobReha - bedarfsgerechte arbeitsplatzbezogene Rehabilitation: systematische Modellentwicklung. Phys Med Rehab Kuror; 2011;21(05):234,241

Kuether G, Dietrich B, Smith T, Peter C, Gruessner S. Atraumatic osteonecrosis of the humeral head after influenza A-(H1N1) v-2009 vaccination. Vaccine; 2011;29(40):6830-6833

McElligott J, Carroll A, Morgan J, Macdonnell C, Neumann V, Gutenbrunner C, Fialka-Moser V, Christodoulou N, Varela E, Giustini A, Delarque A, Assucena A, Lukmann A, Tuulik-Leisi V, Zoltan D. European models of multidisciplinary rehabilitation services for traumatic brain injury. Am J Phys Med Rehabil; 2011;90(1):74-78

Meyer T, Gutenbrunner C, Bickenbach J, Cieza A, Melvin J, Stucki G. Towards a conceptual description of rehabilitation as a health strategy. J Rehabil Med; 2011;43(9):765-769

Müller M, Grill E, Stier-Jarmer M, Strobl R, Gutenbrunner C, Fialka-Moser V, Stucki G. Validation of the comprehensive ICF Core Sets for patients receiving rehabilitation interventions in the acute care setting. J Rehabil Med; 2011;43(2):92-101

Nugraha B, Neues-Lahusen M, Candir F, Gutenbrunner C. Effect of a Series of H2S Mineral Water Bathing on Pain in Patients with Fibromyalgia Syndrome - a Pilot Study. Phys Med Rehab Kuror; 2011;21(06):284-289

Schmidt K, Hübscher M, Vogt L, Klinkmüller U, Hildebrandt HD, Fink M, Banzer W. Einflüsse einer Wirbelsäulenorthese auf Gangparameter und Alltagsfunktion bei postmenopausaler Osteoporose. Der Orthopäde; 2012;41(3):200-205

von Groote PM, Bickenbach JE, Gutenbrunner C. The World Report on Disability - Implications, perspectives and opportunities for Physical and Rehabilitation medicine (PRM). J Rehabil Med; 2011;43(10):869-875

Übersichtsarbeiten

Fink M, Kalpakcioglu B, Bernateck M, Gutenbrunner C. Gibt es Evidenz in der Balneotherapie rheumatologischer Erkrankungen? Aktuelle Rheumatol; 2011;36(3):157-164

Fuhr H, Merschmeier L, Dölle U, Rihl M. Die Ergotherapie bei der rheumatoiden Arthritis - aktuelle Übersicht und Zusammenfassung der Literatur. Aktuelle Rheumatol; 2011;36(3):165-169

Nugraha B, Karst M, Engeli S, Gutenbrunner C. Brain-derived neurotrophic factor and exercise in fibromyalgia syndrome patients: a mini review. Rheumatol Int; 2011;DOI: 10.1007/s00296-011-2348-2

Abstracts

2011 wurden 22 Abstracts publiziert.

Promotionen

Kurschel, Jan Helge (Dr. med.): Psychische und physische Effekte durch thermoindifferente head-out immersion in Wasser bei Gesunden.

Wissenschaftspreise

Bethge, Matthias (Dr. phil.): Zarnekow-Förderpreis: Patientenorientierung und Wirksamkeit einer multimodalen medizinisch-beruflich orientierten orthopädischen Rehabilitation.

Auszeichnungen

Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.): Diplôme d´Honneur de la Société Royale Belge de Médecine Physique et de Réhabilitation.

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, European Board for Physical and Rehabilitation Medicine; Institutsleitungen außerhalb der MHH: Institut für Rehabilitation und Balneologie Bad Pyrmont; 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), Chairman of Rehabilitation Methodology Committee (ESPRM), Chairman of the Professional Practice Committee of the Section for Physical and Rehabilitation Medicine of the Union Européenne des Médécins Specialistes, Mitglied der European Academy of Rehabilitation Medicine (Académie Européenne de la Médecine de Réadaptation), 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, Vorsitzender der Vereinigung für Bäder- und Klimakunde, Mitglied des wissenschaftlichen Beirats des AOK-Instituts Niedersachsen, Mitglied des ständigen Ausschusses beim Land Niedersachsen zur Anerkennung von Heilbädern und

Kurorten; Mitherausgeber oder Mitglied des wissenschaftlichen Beirats: Journal of Rehabilitation Medicine, Physikalische Medizin Rehabilitationsmedizin Kurortmedizin, Aktuelle Rheumatologie, Revista da Sociedade Portugesa de Medicina Fisica e de Reabilitacao (Portugal), Balneologia Poslka (Polen), Physical Medicine, Rehabilitation, Health (Bulgarien); 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; Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation e.V., Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V..

Schwarze, Monika (Dr. P.H.): Mitgliedschaften: 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: sportmedizin@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/sportmedizin.html

Forschungsprofil

Das Institut für Sportmedizin betreut Spitzensportler im Olympiastützpunkt Niedersachsen und Patienten, Mitarbeiter und Studenten der MHH mit sportmedizinischen Trainingsprogrammen.
Durch diese Aufgaben bedingt leiten sich die Forschungsschwerpunkte ab:
Im Spitzensport werden sportartspezifische Studien bei behinderten Athleten durchgeführt. Studienziele sind, Langzeitschäden durch Spitzensport bei Rollstuhlathleten 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 psychiatrischen Patienten, 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

Leistungsfähigkeit, Alltagsaktivitäten und körperliches Training bei Patienten mit Linksherzunterstützungssystemen

In der Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover sind seit 2005 mehr als 200 Patienten mit Kunstherzen versorgt. Da es nicht genügend Spenderherzen für eine Herztransplantation gibt, müssen zunehmend mehr Linksherzunterstützungssysteme (left ventricular assist device; LVAD) implantiert werden. Zunächst nur als Überbrückung bis zur Herztransplantation gedacht, tragen Patienten die Kunstherzen z.T. über mehrere Jahre.

Daher kommen zunehmend auch Fragen der Bewältigung des Alltags und der körperlichen Belastbarkeit bei Patienten mit LVAD auf.

Patienten mit LVAD schätzen Ihre individuelle Lebensqualität in sozialen und psychischen Dimensionen nahezu genauso gut ein wie Patienten nach Herztransplantation und nur wenig schlechter ein als altersgleiche Gesunde. Im Erfassungsinstrument der Lebensqualität, dem SF-36, zeigen sich dagegen in den physischen Dimensionen erhebliche Unterschiede. Bei Maximalwerten von 100 als Zeichen sehr guter Lebensqualität erreichen Patienten mit LVAD im Mittel 45 Punkte, Patienten nach Herztransplantation 74 Punkte und altersgleiche Gesunde 89 Punkte.

In enger Kooperation der Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie und dem Institut für Sportmedizin war es daher Ziel zu untersuchen, ob die Alltagsaktivität und die körperliche Leistungsfähigkeit bei Patienten mit LVAD ähnlich reduziert ist wie die Lebensqualität der physischen Dimension. Außerdem sollte untersucht werden, ob ein körperliches Trainingsprogramm die Belastbarkeit und Alltagsaktivität beeinflußt.

Es wurden 45 Patienten im ersten Jahr nach LVAD-Implantation (IG) und 83 Probanden einer gesunden Kontrollgruppe (CG) untersucht (Alter IG 54±13J, CG 50±8J; BMI IG 24,9±4 kg/m², CG 27,6±4,6 kg/m²). Die Alltagsaktivität wurde mit einem am Oberarm tragbaren Multisensorsystem über jeweils 3 Tage gemessen. Die Werte werden als Mittelwerte pro Tag angegeben. Aus den Sensordaten errechnen sich Größen wie Schlaf- und Liegenddauer und Schrittzahl. Die körperliche Leistungsfähigkeit wurde in spiroergometrischen Stufentests auf dem Fahrradergometer ermittelt.

Das Trainingsprogramm wurde als Ausdauertraining auf dem Heimergometer konzipiert. Die Trainingsleistung lag bei 30-50% der im Stufentest erreichten Maximalleistung und sollte über 10-28min 3-4 mal pro Woche absolviert werden. Die Trainingsdauer betrug zwischen 3 und 12 Monaten. Nach 3-6 Monaten Training wurden die Messungen zur Alltagsaktivität wiederholt.

Alltagsaktivität: In Abbildung 1 sind die Mittelwerte der Schritte pro Tag sowie der Liegendzeit pro Tag dargestellt. Die Schrittzahl der LVAD-Patienten ist signifikant (p>0,001) geringer, die Liegenddauer signifikant (p>0,001) höher als in der Kontrollgruppe.

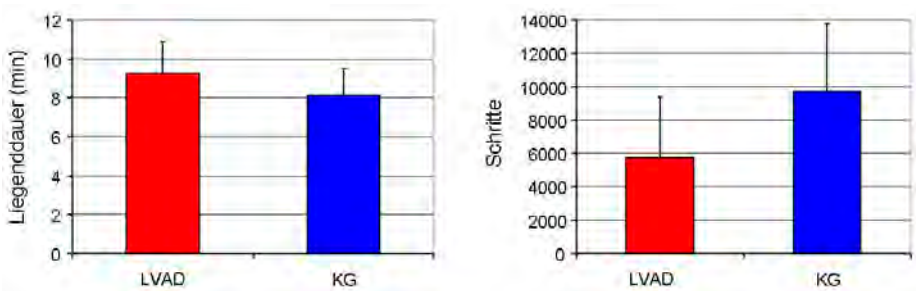


Abb. 1: Liegenddauer und Schritte pro Tag

In Abbildung 2 zeigt sich, dass 53% der LVAD-Patienten weniger als 5000 Schritte pro Tag gehen (>10000 Schritte sind als Alltagsaktivität grundsätzlich empfohlen; entspricht dem Mittelwert der Kontrollgruppe).

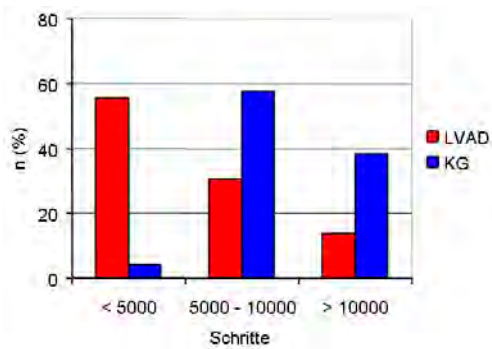


Abb. 2: Schritte pro Tag

Leistungsfähigkeit: Abbildung 3 zeigt im Stufentest die Sauerstoffaufnahme, die Leistungsfähigkeit und die Blutlaktatkonzentration bei Patienten mit LVAD im Vergleich zu Patienten mit Herzinsuffizienz, zu Patienten nach Herztransplantation und im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Patienten mit LVAD sind im Mittel mit 77 Watt Maximalleistung weniger als halb so leistungsfähig wie die Kontrollgruppe mit 162 Watt. Wesentlicher Grund dafür ist der schon ab 20

Watt induzierte Anstieg der Laktatkonzentration bei LVAD-Patienten als Hinweis auf einen zunehmend anaeroben Muskelstoffwechsel, der zur Ermüdung führt. Der Laktatanstieg bei den Teilnehmern der gesunden Kontrollgruppe beginnt erst ab ca. 70 Watt, so dass bis hierhin die Energie im wesentlichen aerob aus Kohlenhydraten und Fetten bereitgestellt wird und so keine Ermüdung eintritt.

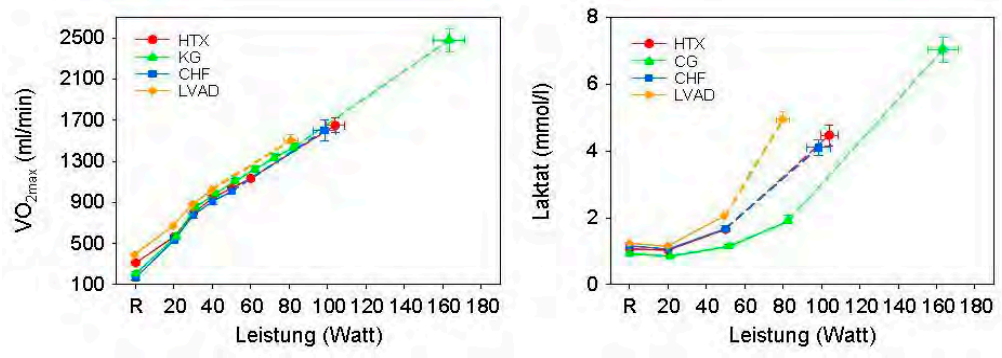


Abb. 3: VO2max und Laktat im Stufentest

Heimtrainingsprogamm: Abbildung 4 zeigt die Ergebnisse im Heimergometertraining der LVAD-Patienten. Die Ausdauerleistung auf dem Ergometer zu hause steigert sich von 35 auf 48 Watt nach 37 Wochen (n=22 Patienten; 2,7 Trainingseinheiten pro Woche). Die dabei empfundene subjektive Anstrengung (Borg-Skala) fällt dabei von 13 auf 12,5 ab. Die im Mittel 48 Watt Ausdauerbelastung werden nach 37 Wochen leichter empfunden als die 35 Watt zu Beginn. Die Laktatleistungskurve im Stufentest vor und nach dem Trainingsprogramm zeigt bei den LVAD-Patienten als Zeichen für eine verbesserte aerobe Leistungsfähigkeit eine Verschiebung zu höherer Leistung. Die Maximalleistung hat sich von 77 auf 102 Watt verbessert.

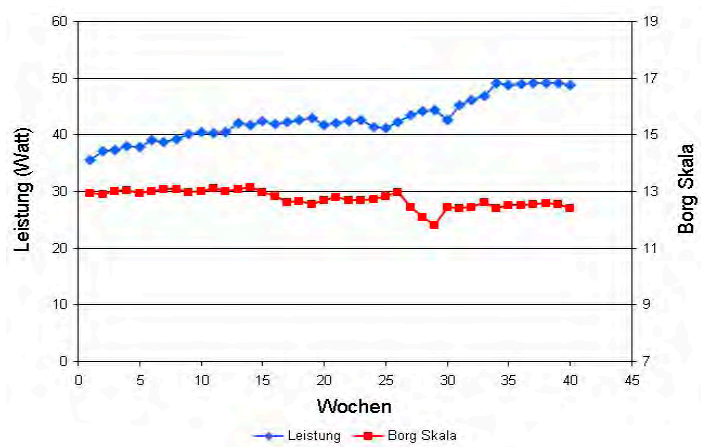


Abb. 4: Heimtraining im Wochenverlauf

Alltagsaktivität nach dem Heimtrainingsprogramm: Patienten, die das Heimtrainingsprogramm absolviert haben, sind auch in ihrem Alltag signifikant aktiver geworden. Abbildung 5 zeigt, dass sich die Schrittzahl pro Tag bei den Trainierenden um über 2000 Schritte ($p<0,03$) erhöht hat.

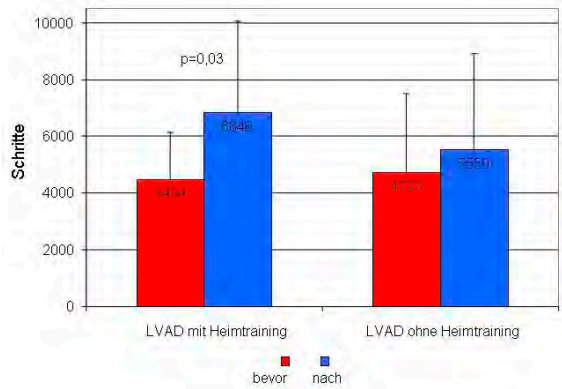


Abb. 5: Schritte pro Tag: Vergleich LVAD-Patienten mit und ohne Heimtraining

Zusammenfassung: Die körperliche Leistungsfähigkeit 3-6 Monate nach LVAD-Implantation liegt im Mittel bei 42% der Leistungsfähigkeit gesunder. Ein Grund dafür ist die erheblich limitierte Funktionsfähigkeit der aeroben Faser-Typ-1-Muskulatur, die wegen der jahrenlangen Erkrankung vor LVAD-Implantation atrophiert ist. Bezogen auf die Alltagsaktivität liegen die LVAD-Patienten länger (> 1Std./pro Tag) und haben ein Tagesschrittzahl, die weniger als die Hälfte altersgleicher Gesunder beträgt. Beides resultiert in reduziertem Energieverbrauch und resultierend möglicherweise in stetiger Gewichtszunahme. Außerdem führt weniger Bewegung zu weiterer Reduktion der Ausdauerleistungsfähigkeit und Alltagsbelastbarkeit.

Ein moderates Heimtrainingsprogamm über 3-12 Monate führt zu einer erheblichen Verbesserung der Maximal- und Ausdauerbelastung bei den LVAD-Patienten. In der Folge haben die trainierenden Patienten auch ihre Schrittzahl pro Tag um 50% erhöht.

Körperliches Training und die Motivation für Aktivität im Alltag sollte fester Baustein in der chronischen Betreuung der Patienten mit LVAD werden, um die Teilhabe im Alltag wiederherzustellen. Moderates Ausdauertraining wird von den Patienten gut akzeptiert und ist sicher in der Durchführung.

■ Projektleitung: Strüber, Martin (Prof. Dr.), Kugler, Christiane (Dr.), Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bara, Christoph (PD Dr.), Malehsa, Doris (Dr.), Haverich, Axel (Prof. Dr.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie; Förderung: Herzstiftung

Weitere Forschungsprojekte

Improvement of endogenous regeneration in normal healthy volunteers through physical exercise "REBIRTH aktiv"

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr.), Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.), Melk, Anette (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Stiesch, Meike (Prof. Dr.), Eberhardt, Jörg (Prof. Dr.), Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde; Bauersachs, Johann (Prof. Dr.), Klinik für Kardiologie und Angiologie; Förderung: Rebirth

Niedersächsischer Forschungsverbund „Gestaltung altersgerechter Lebenswelten" (GAL), Informations- und Kommunkationstechnik 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

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.); Kooperationspartner: keine; Förderung: DLR -Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt-

Längsschnittstudie zur belastungsinduzierten Anpassung, Schädigung oder Degeneration der Schulter bei Rollstuhlathleten/-innen

■ Projektleitung: Horstmann, Hauke; Kooperationspartner: Kasperczyk, Andreas (Dr.), Radiologie Laatzen; Olympia Stützpunkt Niedersachsen; Förderung: Bundesinstitut für Sportwissenschaft

Einsatz von Vibrationstraining in der Betriebsfitness

■ Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover

Einsatz von Vibrationstraining in der Betriebsfitness bei Probanden mit chronischen Rückenbeschwerden

■ Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover

Leistungsfähigkeit und Lebensqualität, viszerales Fettgewebe und kardiovaskuläres Risiko bei Majordepression

■ Projektleitung: Kahl, Kai (PD Dr.), Kerling, Arno (Dr.)

Die Wirkung einer Kohlenhydratgabe während eines hochintensiven, intervallartigen Trainings auf Stoffwechsel, Wasser- und Elektrolythaushalt und die Erregbarkeit der Muskulatur

■ Projektleitung: Maassen, Norbert (Prof. Dr.)

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;

Originalpublikationen

Boning D, Maassen N. Comments on Point:Counterpoint: Muscle lactate and H production do/do not have a 1:1 association in skeletal muscle. No evidence for the Counterpoint position. J Appl Physiol; 2011;110(5):1493-1494

Helmer A, Kretschmer F, Eichelberg M, Deparade R, Hein A, Marschollek M, Tegtbur U. Integration of Medical Models in Personal Health Records Using the Example of Rehabilitation Training for Cardiopulmonary Patients. 2011;1899-1904

Maassen N. Nutzen von Sportgetränken aus physiologischer Sicht: Verluste begrenzen, Speicher füllen. medicalsportsnetwork; 2011;6(6):38-40

Übersichtsarbeiten

Grams L, Tegtbur U, Kück M, Gützlaff E, Marschollek M, Kerling A. Energieumsatzmessungen unter kontrollierten Bedingungen - Vergleich von Accelerometer, Multisensorsystem und mobiler Spiroergometrie. Dtsch Z Sportmed; 2011;62(6):160-165

Maassen N, Schneider G. Die kapilläre Laktatkonzentration als Maß für die Belastungsreaktion. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin; 2011;62(4):92-97

Abstracts

2011 wurden 15 Abstracts publiziert.

Promotionen

Dreißigacker, Ulrike (Dr. med.): Oxidativer Stress und NO-Stoffwechsel während hochintensiver Ausdauerbelastung.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Maassen, Norbert (Prof. Dr.): Editorial Board Mitglied: Eur J Appl Physiol; Gutachter: Eur J Appl Physiol; Gutachter: International Journal of Sports Medicine; Gutachter: Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin.

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, andere kardiogenetische Erkrankungen wie die familiären hypertrophen Kardiomyopathie-Syndrome und das familiäre Long-QT-Syndrom, die familiäre Hämochromatose, die Mukoviszidose, der Morbus Osler und hereditäre Schwerhörigkeit. Mehrere international koordinierte Projekte betreffen die Strukturierung und Qualitätssicherung der humangenetischen Krankenversorgung und der ärztlichen Fortbildung in Humangenetik.

Forschungsprojekte

Joint Action Orphanet

Orphanet ist das europäische Referenz-Portal für Informationen über seltene Krankheiten und Orphan Drugs. Ein Bestandteil der Joint Action Orphanet ist die Weiterentwicklung der bestehenden Angebote und eine Verbesserung der Websitedarstellung. Orphanet wird in den bereits bestehenden Nationalplänen als das Referenz-Internetportal für seltene Erkrankungen berücksichtigt und in die nationalen Strategien einbezogen. Die verfügbaren Informationen sind für die allgemeine Öffentlichkeit zugänglich. Sowohl Patienten als auch Ärzte, Wissenschaftler und auch die allgemeinen Öffentlichkeit können von den Informationen profitieren. Zu den Zielen von Orphanet gehört die Verbesserung von Diagnose, Versorgung und Behandlung von Patienten mit seltenen Krankheiten durch die Erstellung von und den Zugang zu „guten" Informationen.

Mit Stand 25.11.2011 enthält die Enzyklopädie der Orphanet-Datenbank 2878 (2475 in Deutsch) Kurzbeschreibungen und 877 ausführliche Beschreibungen (Reviews) seltener Krankheiten. Es werden über 6.000 Krankheiten gelistet.

Die wissenschaftlichen Krankheitsbeschreibungen werden von europäischen Experten der jeweiligen Fachbereiche erstellt und nach einem Peer-Review-Verfahren durch einen Herausgeberbeirat konsentiert. Die Koordination der Veröffentlichungen erfolgt für alle Erkrankungen zentral in Frankreich auch über das Orphanet Journal of rare diseases. Die Übersetzungen der Kurzbeschreibungen von Krankheiten (Abstracts) werden von den nationalen „Orphanets" geleistet.
Serviceleistungen (Zusatzinformationen)
Insgesamt sind folgende Serviceleistungen erfasst:

4.236 Expertenzentren
1.464 Klinische Labors
4.770 Forschungsprojekte
1.207 Klinische Studien
2.048 Selbsthilfeorganisationen

1.032 Register und Biobanken
743 Netzwerke

Folgende Serviceleistungen aus Deutschland sind in der Datenbank enthalten:

1.484 Expertenzentren
184 Klinische Labors (mit 5228 Diagnostiken)
1.031 Forschungsprojekte
452 Klinische Studien
270 Selbsthilfeorganisationen
228 Register und Biobanken
138 Netzwerke

Die Zusatzinformationen der Orphanet-Datenbank werden auf der nationalen Ebene durch die einzelnen Mitgliedsländer (aktuell 35) verantwortet. Jedes Land orientiert sich an qualitätssichernden Kriterien zur Erfassung und Registrierung dieser Daten. Der Validierungsprozess von Orphanet Deutschland erfolgt durch enge Einbindung des wissenschaftlichen Beirats.

Im Rahmen der „Joint Action Orphanet" werden zukünftig auch nationale Leitlinien über SE Erkrankungen erfasst. Nationale Leitlinien werden zukünftig durch Orphanet verlinkt, wenn sie von medizinischen/wissenschaftlichen Fachgesellschaften verabschiedet und in der Datenbank der AWMF veröffentlicht sind. Darüber hinaus können weitere qualitativ hochwertige Beschreibungen von Experten mit Orphanet verlinkt werden, wenn sie den Kriterien einer solchen Verlinkung entsprechen, die zugrundeliegenden Rahmenbedingungen werden zurzeit erarbeitet. Darüber hinaus sollen Patientenorientierte Krankheitsbeschreibungen in Orphanet integriert werden, diese sollen sich an den entwickelten Kriterien der ACHSE orientieren.

■ Projektleitung: Stuhrmann-Spangenberg, Manfred (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ayme, Segolene (Prof. Dr. med.), INSERM Paris; Förderung: EU, BMG

Weitere Forschungsprojekte

Identifizierung von krankheitsrelevanten Genen bei der Drusenbildung und altersabhängigen Makuladegeneration im Rhesusaffen (Macaca mulatta) als Tiermodell

■ Projektleitung: Stuhrmann-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 Pahl, Lisa (M.Sc.)

Eurogentest Clinical Utility Gene Cards

■ Projektleitung: Schmidtke, Jörg (Prof. Dr.); Förderung: EU, ESHG

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: 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: Stuhrmann-Spangenberg, Manfred (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kooperationspartner: Waldmüller, Stephan (Dr.rer. nat.), Univ. Witten-Herdecke; Bonin, Michael (Dr.), Univ. Tübingen; Förderung: BMWT

Die Regulation der zellulären Eisenhomöostase durch IRP2

■ Projektleitung: Schubert, Stephanie (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: 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 Funktion von TSPY mittels transgener Mausmodelle und die Identifi zierung von TSPY-Bindungs- und Interaktionspartnern

■ Projektleitung: Schubert Stephanie (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Engel, Wolfgang (Prof. Dr. med.), Universität Göttingen

Mutationsanalyse am TSPYL1-Gen bei plötzlichem Kindstod und Patienten mit nicht obstruktiver Azoopsermie bzw. Kryptozoopsermie

■ 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: Stuhrmann-Spangenberg, Manfred (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Karst, Matthias (Prof. Dr. med), Bernateck, Michael (PD Dr. med), Anästhesiologie und Intensivmedizin

Originalpublikationen

Arslan-Kirchner M, Epplen JT, Faivre L, Jondeau G, Schmidtke J, De Paepe A, Loeys B. Clinical utility gene card for: Loeys-Dietz syndrome (TGFBR1/2) and related phenotypes. Eur J Hum Genet; 2011;DOI: 10.1038/ejhg.2011.68; 10.1038/ejhg.2011.68

Berwouts S, Morris MA, Girodon E, Schwarz M, Stuhrmann M, Dequeker E. Mutation nomenclature in practice: Findings and recommendations from the cystic fibrosis external quality assessment scheme. Hum Mutat; 2011;32(11):1197-1203

Bode-Jänisch S, Schmidt A, Günther D, Stuhrmann M, Fieguth A. Aortic dissecting aneurysms-Histopathological findings. Forensic Sci Int; 2012;214(1-3):13-17

Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, Derichs N, Dodge J, Girodon E, Sermet I, Schwarz M, Tzetis M, Wilschanski M, Bareil C, Bilton D, Castellani C, Cuppens H, Cutting GR, Drevinek P, Farrell P, Elborn JS, Jarvi K, Kerem B, Kerem E, Knowles M, Macek M Jr, Munck A, Radojkovic D, Seia M, Sheppard DN, Southern KW, Stuhrmann M, Tullis E, Zielenski J, Pignatti PF, Ferec C. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. J Cyst Fibros; 2011;10 Suppl 2:S86-102

Challen K, Harris H, Kristoffersson U, Nippert I, Schmidtke J, Ten Kate LP, Benjamin C, Anionwu E, Plass AM, Julian-Reynier C, Harris R. General practitioner management of genetic aspects of a cardiac disease: a scenario-based study to anticipate providers' practices. J Community Genet; 2010;1(2):83-90

Faivre L, Collod-Beroud G, Ades L, Arbustini E, Child A, Callewaert B, Loeys B, Binquet C, Gautier E, Mayer K, Arslan-Kirchner M, Grasso M, Beroud C, Hamroun D, Bonithon-Kopp C, Plauchu H, Robinson P, De Backer J, Coucke P, Francke U, Bouchot O, Wolf J, Stheneur C, Hanna N, Detaint D, De Paepe A, Boileau C, Jondeau G. The new Ghent criteria for Marfan syndrome: what do they change? Clin Genet; 2011;DOI: 10.1111/j.1399-0004.2011.01703.x; 10.1111/j.1399-0004.2011.01703.x

Fischer C, Trajanoski S, Papic L, Windpassinger C, Bernert G, Freilinger M, Schabhüttl M, Arslan-Kirchner M, Javaher-Haghighi P, Plecko B, Senderek J, Rauscher C, Löscher WN, Pieber TR, Janecke AR, Auer-Grumbach M. SNP array-based whole genome homozygosity mapping as the first step to a molecular diagnosis in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. J Neurol; 2012;259(3):515-523

Gadzicki D, Evans D, Harris H, Julian-Reynier C, Nippert I, Schmidtke J, Tibben A, van Asperen C, Schlegelberger B. Genetic testing for familial/hereditary breast cancer - comparison of guidelines and recommendations from the UK, France, the Netherlands and Germany. J Community Genet; 2011;2(2):53-69

Harris H, Nippert I, Julian-Reynier C, Schmidtke J, van Asperen C, Gadzicki D, Tibben A, Evans DG. Familial breast cancer: is it time to move from a reactive to a proactive role? Fam Cancer; 2011;10(3):501-503

Held N, Smits BM, Gockeln R, Schubert S, Nave H, Northrup E, Cuppen E, Hedrich HJ, Wedekind D. A mutation in Myo15 leads to Usher-like symptoms in LEW/Ztm-ci2 rats. PLoS One; 2011;6(3):e15669

Javaher P, Stuhrmann M, Wilke C, Frenzel E, Manukjan G, Grosshenig A, Dechend F, Schwaab E, Schmidtke J, Schubert S. Should TSPYL1 mutation screening be included in routine diagnostics of male idiopathic infertility? Fertil Steril; 2012;97(2):402-406

Kido T, Schubert S, Schmidtke J, Chris Lau YF. Expression of the human TSPY gene in the brains of transgenic mice suggests a potential role of this Y chromosome gene in neural functions. J Genet Genomics; 2011;38(5):181-191

Nippert I, Harris HJ, Julian-Reynier C, Kristoffersson U, Kate LPT, Anionwu E, Benjamin C, Challen K, Schmidtke J, Nippert RP, Harris R. Confidence of primary care physicians in their ability to carry out basic medical genetic tasks- A European survey in five countries-Part 1. J Community Genet; 2011;2(1):1-11

Nippert RP, Schmidtke J. Versorgungsqualität bei genetisch bedingten Erkrankungen – Sekundäranalyse humangenetischer Gutachten. Z Evid Fortbild Qual Gesundh; 2011;DOI: 10.1016/j.zefq.2011.07.020

Pinto-Basto J, Guimaraes B, Rantanen E, Javaher P, Nippert I, Cassiman J-J, Kääriäinen H, Kristoffersson U, Schmidtke J, Sequeiros J. Scope of definitions of genetic testing: Evidence from a EuroGentest survey. J Community Genet; 2010;1(1):29-35

Reinecke M, Rommel K, Schmidtke J. Funding of rare disease research in Germany: a pilot study. J Community Genet; 2011;2(2):101-105

Ripperger T, Tauscher M, Praulich I, Pabst B, Teigler-Schlegel A, Yeoh A, Gohring G, Schlegelberger B, Flotho C, Niemeyer CM, Steinemann D. Constitutional trisomy 8p11.21-q11.21 mosaicism: a germline alteration predisposing to myeloid leukaemia. Br J Haematol; 2011;155(2):209-217

Rogowski WH, Grosse SD, John J, Kääriäinen H, Kent A, Kristofferson U, Schmidtke J. Points to consider in assessing and appraising predictive genetic tests. J Community Genet; 2010;1(4):185-194

Schmidtke J. Gendiagnostikgesetz und Qualifikation zur Genetischen Beratung. Med Gen; 2011;23(1):26-27

Schmidtke J, Ten Kate LP. The journal of community genetics. J Community Genet; 2010;1(1):1-2

Sheikhzadeh S, Kade C, Keyser B, Stuhrmann M, Arslan-Kirchner M, Rybczynski M, Bernhardt AM, Habermann CR, Hillebrand M, Mir T, Robinson PN, Berger J, Detter C, Blankenberg S, Schmidtke J, von Kodolitsch Y. Analysis of Phenotype and Genotype Information for the Diagnosis of Marfan Syndrome. Clin Genet; 2011;DOI: 10.1111/j.1399-0004.2011.01771.x; 10.1111/j.1399-0004.2011.01771.x

Sheikhzadeh S, Rybczynski M, Habermann CR, Bernhardt AM, Arslan-Kirchner M, Keyser B, Kaemmerer H, Mir TS, Staebler A, Oezdal N, Robinson PN, 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; 2011;79(6):568-574

Ten Kate LP, Al-Gazali L, Anand S, Bittles A, Cassiman JJ, Christianson A, Cornel MC, Hamamy H, Kaariainen H, Kristoffersson U, Marais D, Penchaszadeh VB, Rahman P, Schmidtke J. Community genetics. Its definition 2010. J Community Genet; 2010;1(1):19-22

Zeckey C, Hildebrand F, Glaubitz LM, Jürgens S, Ludwig T, Andruszkow H, Hüfner T, Krettek C, Stuhrmann M. Are polymorphisms of molecules involved in bone healing correlated to aseptic femoral and tibial shaft non-unions? J Orthop Res; 2011;29(11):1724-1731

Übersichtsarbeiten

Becker F, van El CG, Ibarreta D, Zika E, Hogarth S, Borry P, Cambon-Thomsen A, Cassiman JJ, Evers-Kiebooms G, Hodgson S, Janssens AC, Kaariainen H, Krawczak M, Kristoffersson U, Lubinski J, Patch C, Penchaszadeh VB, Read A, Rogowski W, Sequeiros J, Tranebjaerg L, van Langen IM, Wallace H, Zimmern R, Schmidtke J, Cornel MC. Genetic testing and common disorders in a public health framework: how to assess relevance and possibilities. Background Document to the ESHG recommendations on genetic testing and common disorders. Eur J Hum Genet; 2011;19 Suppl 1:S6-44

Robinson PN, Arslan-Kirchner M, Gehle P, Schmidtke J, von Kodolitsch Y. Das Marfan-Syndrom und verwandte monogene Krankheiten der Aorta. Med Gen; 2011;23(3):407-420

Abstracts

2011 wurden 14 Abstracts publiziert.

Promotionen

Jakobi, Jana (Dr. med.): Catechol-O-Methyltransferase (COMT) gene polymorphisms are not associated with Multisomatoform disorders (MSD) in a group of German MSD patients and healthy controls.

Kaapke, Andrea (Dr. med.): Der Einfluss genetischer Polymorphismen des Calcitonin-Gens (CALCA) auf die Höhe der Procalcitonin (PCT) Plasmakonzentration und die Entwicklung von Komplikationen nach Polytrauma.

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, Cytogenetics and Genome Research, 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). Präsident der European Society of Human Genetics.

Schubert, Stephanie (Dr. rer. nat.): Gutachter für "Medizinische Genetik".

Stuhrmann-Spangenberg, Manfred (Prof. Dr. med.): Gutachter für European Journal of Human Genetics, Orphanet Journal of Rare Diseases, Journal of Cystic Fibrosis.

Pabst, Brigitte (Dr. rer. nat.): Gutachter für Cytogenetic and Genome Research.

Institut für Pathologie

Direktor: Prof. Dr. Hans-Heinrich Kreipe

Tel.: 0511/532-4500 • E-Mail: kreipe.hans@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/pathologie.html

Forschungsprofil

Die Forschungsschwerpunkte des Instituts für Pathologie der MHH liegen in vier Bereichen:

Hämatopathologie mit dem Schwerpunkt Pathologie des Knochenmarks:
Im Institut für Pathologie befindet sich das deutschlandweit größte Knochenmarksregister mit Biopsienmaterial aus zahlreichen Therapiestudien (CML, MPN, MDS) und aus der Funktion als Referenzinstitution im Kompetenznetzwerk Akute und Chronische Leukämien sowie dem European Leukemia Net. An diesem Material erfolgen translationelle Forschungsprojekte zur klonalen Evolution von Leukämerkrankungen und Pathogenese fibrosierender Knochenmarkserkrankungen.

Mammapathologie:
Das Institut ist Referenzinstitut im Konsortium erblicher Brustkrebs der Deutschen Krebshilfe, im Deutschen Mammografie-Screening für die Region Nord und die Westdeutsche Studiengruppe. Darüberhinaus fungiert es als Konsiliarzentrum für ungewöhnliche und seltene Mammatumore. Ferner führt es im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Pathologie Ringversuche zur Bestimmung prädiktiver Marker beim Mammakarzinom durch.

Transplantationspathologie:
Es werden mehrere erfolgreiche Protokollbiopsieprogramme betreut und insbesondere zur Nephro- und Pneumopathologie translationelle Projekte zur Identifikation neuer Biomarker der Abstoßung und chronischen Transplantatorganopathie durchgeführt.

Molekularpathologie:
Das Institut verfügt deutschlandweit über eine der größten Untersuchungszahlen in der Molekularpathologie und ist als Referenzinstitution in mehrere Ringversuche der Deutschen Gesellschaft für Pathologie eingebunden. Für eigene und Kooperationsprojekte an der MHH werden Gewebe basierte molekulare Untersuchungsverfahren entwickelt und angeboten, wie 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".

Forschungsprojekte

Molekularpathologie der Fibrogenese bei interstitiellen Lungenerkrankungen
Der Verlust von funktionellem Parenchym mit begleitendem Ersatz durch Bindegewebe stellt das zentrale Problem bei einer Vielzahl von Lungenerkrankungen dar. Die primäre Effektorzelle ist dabei in nahezu allen unterschiedlichen Entitäten der aktivierte Myofibroblast, eine spezialisierte mesenchymale Zelle, welche überschießend Kollagene bzw. extrazelluläre Matrix produziert. Diese irreversible Ablagerung von Bindegewebe führt abhängig von den betroffenen anatomischen Kompartimenten - wie z. B. den Bronchien oder dem alveolären Interstitium - zu einem Funktionsverlust des originären Parenchyms mit entsprechender Klinik. Die Mechanismen, welche in der Lunge zu einer progressiven Vernarbung führen und die Wagschalen zu Gunsten der Kollagenablagerung verschieben sind bisher nicht abschließend

geklärt. Es wird aber gemeinhin davon ausgegangen, dass eine Kombination aus immunologischen und nichtimmunologischen Mechanismen auf die (ortsständigen) Myofibroblasten einwirkt und sie zur Bindegewebsdeposition anregt. Vereinfacht entspricht dieses Reaktionsmuster einem überschießenden Reparationsversuch auf einen initialen Schaden. Physiologischerweise wird die Gewebshomöostase in der Lunge durch Matrix-Metalloproteinasen (MMPs), deren Inhibitoren und verschiedene Zytokine, wie z. B. den knochenmorphogenetischen Proteinen (BMPs) und anderen Mitgliedern der transforming growth factor-beta (TGF β) Superfamilie kontrolliert. Insbesondere TGF β1 und seine nachgelagerte Sma and Mad related protein (SMAD) Kaskade stellen dabei die Dreh- und Angelpunkte der Fibrogenese bzw. der Produktion von extrazellulärer Matrix dar. Tatsächlich stellt eine Induktion von TGF-β1 und den nachgeschalteten SMADs ein häufiges Phänomen im Rahmen von aktiv fibrosierenden bzw. Wundheilungsprozessen dar; sie sind als eine gemeinsame regulatorische Endstrecke fibrosierender Vorgänge zu betrachten. Häufige andere pro-fibrostische Mediatoren, die mit dieser Kaskade interagieren sind beispielsweise fibroblast growth factor-2 (FGF-2), tumour necrosis factor-alpha (TNF-α) und endothelin-1 (EDN1).

Der narbige Umbau des Parenchyms kann flächenhaft ganze Lungenabschnitte mit einbeziehen, wie z. B. im Rahmen der (idiopathischen) Lungenfibrose (IPF). Eine wirksame kurative Behandlung dieser aggressiven Erkrankung steht nicht zur Verfügung - und wie für die meisten terminalen Lungenerkrankungen stellt die Lungentransplantation (LTx) z. Zt. die einzige therapeutische Option dar.

Seit die bilaterale allogene Lungentransplantation sich in den 80er Jahren als das chirurgische Standardverfahren durchgesetzt hat, hat sich das Patientenüberleben im ersten Jahr nach Transplantation spürbar verbessert. Insbesondere die akute zelluläre Abstoßung ist mittlerweile weitestgehend unter Kontrolle gebracht worden. Das 5-Jahres-Überleben nach LTx ist aber weiterhin schlecht und liegt weltweit nur bei knapp über 50%, während andere Transplantate, wie z. B. Nieren, im gleichen Zeitraum zu fast 80% funktionsfähig bleiben. Dies ist hauptsächlich auf die Bronchiolitis obliterans (BO) zurückzuführen, das morphologische Korrelat des chronischen Lungentransplantatversagens (Abb. 1).

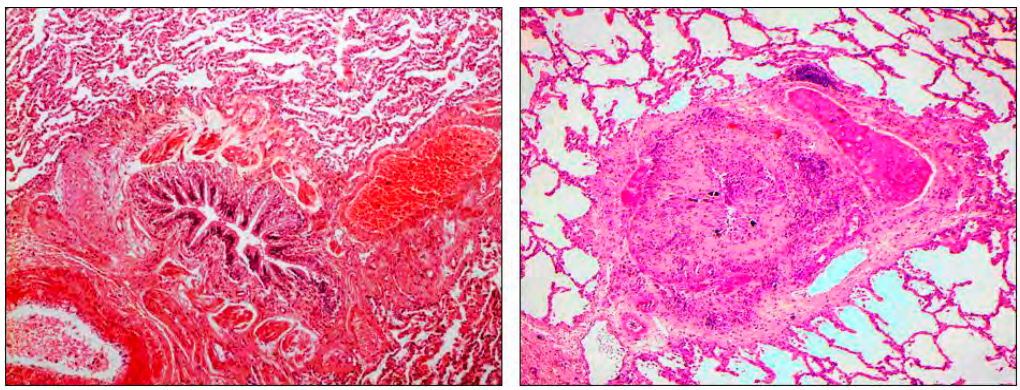


Abb. 1: Nativer kleiner Bronchus (links) und Bronchiolitis obliterans (BO) in einem fortgeschrittenen Stadium (rechts). Beachte das subtotal okkludierte Lumen. Das originäre Lumen ist durch die glatte Muskulatur wie auch die Knorpelspangen nachvollziehbar (Hämatoxylin und Eosin [HE] Färbung, Originalvergrößerung x100).

Wie auch die IPF ist die BO ein von Myofibroblasten dominierter bindegewebiger Umbauprozess, welcher hier vornehmlich die kleinen Luftwege betrifft. BO Läsionen sind jedoch klein und zudem ungleichmäßig über die tiefen Luftwege verteilt, so dass sie in der Regel von transbronchialen Biopsien nicht adäquat erfasst werden. Auch radiologische diagnostische Ansätze haben bisher keine belastbaren Ergebnisse erbracht. Daher wird der Funktionsverlust des Transplantates z. Zt. mittels klinischer Funktionstests erfasst und nach Ausschluss einer akuten Abstoßung oder einer Infektion als sog. BO Syndrom (BOS) bezeichnet. Diese Definition ist recht spezifisch - aber wenig sensitiv, da für eine Erfüllung der klinischen BOS Kriterien bereits ein signifikanter Lungenfunktionsverlust eingetreten sein muß. Bisher haben Biomarker, welche bei der Diagnose einer BO helfen bzw. ihr Auftreten vorhersagen könnten, keinen Einzug in den klinischen Alltag gehalten.

Kürzlich haben wir erstmals eine Gruppe molekularer Marker identifiziert, deren Überexpression das spätere Auftreten einer BO auch in morphologisch unauffälligen transbronchialen Lungenbiopsien vorhersagen kann (Abb.2).

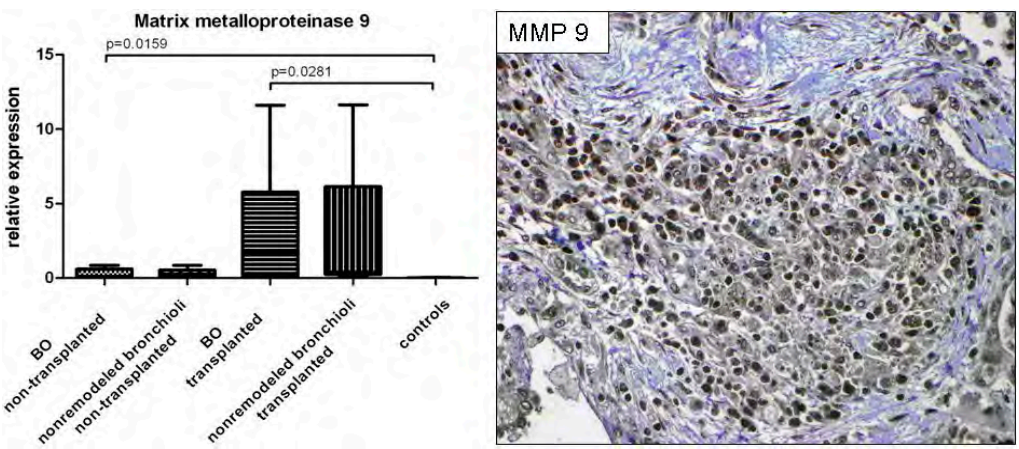


Abb. 2: Signifikant Hochregulation der Matrix-Metalloproteinase 9 (MMP 9) in BO Läsionen und den korrespondierenden, morphologisch unauffälligen Bronchioli in lungentransplantierten Patienten (links). Real-time RT-PCR Daten. Protein Expression von MMP 9 in einer BO Läsion (rechts). (Immunohistochemische Färbung, Originalvergrößerung x400).

In Zusammenarbeit mit den Kliniken für Pneumologie, für Transplantationschirurgie sowie dem Institut für experimentellen Pneumologie ist unser aktuelles Ziel, die diagnostische Wertigkeit der kürzlich von uns etablierten molekularen Marker für das spätere Auftreten einer BO prospektiv unter Zugrundelegung der klinischen Verläufe der Patienten des LTx Surveillance Programms der MHH überprüfen. Des Weiteren führen wir ergänzende ex vivo Untersuchungen - unter Einsatz eines Tiermodells sowie in Kultur gebrachter humaner Myofibroblasten aus Lungenexplantaten - für die Validierung unserer im humanen Modell erhobenen Daten durch.

Bisher sind die Möglichkeiten der Prävention und Behandlung der / des BO(S) auf eine Anpassung des immunsuppressiven Regimes (von Zyklosporin auf Tacrolimus in Ergänzung zu Kalzineurininhibitoren, inhalative Zyklosporine und Kortikosteroide, etc.) und auf die unspezifische Applikation von Antibiotika beschränkt. Retransplantationen werden als „ultima ratio" sporadisch durchgeführt; dieser Ansatz wird aber gerade in Anbetracht der Knappheit adäquater Spenderorgane kontrovers diskutiert. Daher ist ein optimiertes Monitoring für eine gute Betreuung und Versorgung der LTx Patienten wie auch einen möglichst langen Funktionserhalt des einzelnen Transplantates unabdingbar.

■ Projektleitung: Jonigk D. (Dr. med.), Länger F. (Dr. Med.); Kooperationspartner: Welte T. (Prof. Dr. med.), Gottlieb J. (PD Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH Maus U. (Prof. Dr. med.), Institut für experimentelle Pneumologie, MHH Haverich A. (Prof. Dr. med.), Warnecke G. (PD Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, MHH; Förderung: DFG Einzelantrag (JO 743/2-1) für 3 Jahre positiv begutachtet und genehmigt

Weitere Forschungsprojekte

Untersuchung der Anagrelid-Wirkung auf die Molekularpathologie der Megakaryopoese bei Essentieller Thrombozythämie.

■ Projektleitung: Hussein, K. (Dr. med.); Förderung: DFG, HU 1818/1-1

Referenzpathologie im Konsortium erblicher Brustkrebs

■ Projektleitung: Kreipe, H. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Referenzinstitution für die Ringversuche der Deutschen Gesellschaft für Pathologie zur prädiktiven Testung beim Mammakarzinom, Magenkarzinom, Bronchialkarzinom, malignen Melanom

■ Projektleitung: Kreipe, H. (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebsgesellschaft

Referenzpathologie im Kompetenznetzwerk Akute und Chronische Leukämien und im European Leukemia Net (ELNet)

■ Projektleitung: Kreipe, H. (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

Identifizierung Apoptose-relevanter Gene in Megakaryozyten der Chronischen Idiopathischen Myelofibrose

■ Projektleitung: Kreipe, H. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG (Bo 1954/1-1)

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

Zentrale Gewebebank im Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation (IFB/Tx)

■ Projektleitung: Kreipe, H. (Prof. Dr. med.), Becker, J. (Dr. med.); Förderung: BMBF

Aberrante DNA-Methylierungsmuster in Knochenmarkzellen präblastärer Myeloproliferationen

■ Projektleitung: Lehmann-Mühlenhoff, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Kreipe, H. (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe, 10-1842-Le I)

Aberrante DNA-Methylierung von microRNA-Genen in präneoplastischen Leberschädigungen und hepatozellulären Karzinomen

■ Projektleitung: Lehmann-Mühlenhoff, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Kreipe, H. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Teilprojekt 1, Klin. Forschergruppe (LE 1291/1-1)

Epigenetic profiling of human Hepatocellular Carcinoma

■ Projektleitung: Lehmann-Mühlenhoff, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Kreipe, H. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG im Rahmen des Transregio SFB, TP5

p120-Catenin Signaling im lobulären Mammakarzinom

- Projektleitung: Christgen, M. (Dr. med.), Lehmann-Mühlenhoff, U. (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Deutsche Krebshilfe

Rolle von Podozyten bei der Entstehung der Transplantatglomerulopathie

- Projektleitung: Becker, J. (Dr. med.); Förderung: BMBF im Rahmen des IFB/Tx (Projekt 43)

Die Rolle von microRNA Molekülen bei der thrombotischen Mikroangiopathie in Nierentransplantaten

- Projektleitung: Bockmeyer, C. (Dr. med.); Förderung: Stifterverein Alter Corpsstudenten e.V.

MicroRNA-Expression in myelodysplastischen Syndromen

- Projektleitung: Hussein, K. (Dr. med.), Kreipe, H. (Prof. Dr. med.)

Epigenetische Instabilität im Mammakarzinom

- Projektleitung: Lehmann-Mühlenhoff, U. (Prof. Dr. rer. nat.)

Imprinting-Defekte in Lebertumoren und myeloischen Neoplasien

- Projektleitung: Lehmann-Mühlenhoff, U. (Prof. Dr. rer. nat.)

Zytostatika-Resistenz und ABCB1/MDR1 Überexpression in lobulären Mammakarzinomzellen

- Projektleitung: Krech, T. (Dr. med.), Christgen, M. (Dr. med.)

Originalpublikationen

Agustian PA, Schiffer M, Gwinner W, Schäfer I, Theophile K, Modde F, Bockmeyer CL, Traeder J, Lehmann U, Grosshennig A, Kreipe HH, Bröcker V, Becker JU. Diminished met signaling in podocytes contributes to the development of podocytopenia in transplant glomerulopathy. Am J Pathol; 2011;178(5):2007-2019

Al-Omari M, Korenbaum E, Ballmaier M, Lehmann U, Jonigk D, Manstein DJ, Welte T, Mahadeva R, Janciauskiene S. Acute-Phase Protein alpha1-Antitrypsin Inhibits Neutrophil Calpain I and Induces Random Migration. Mol Med; 2011;17(9-10):865-874

Bergmann C, von Bothmer J, Ortiz Brüchle N, Venghaus A, Frank V, Fehrenbach H, Hampel T, Pape L, Buske A, Jonsson J, Sarioglu N, Santos A, Ferreira JC, Becker JU, Cremer R, Hoefele J, Benz MR, Weber LT, Buettner R, Zerres K. Mutations in Multiple PKD Genes May Explain Early and Severe Polycystic Kidney Disease. J Am Soc Nephrol; 2011;22(11):2047-2056

Beutel G, Wiesner O, Eder M, Hafer C, Schneider AS, Kielstein JT, Kühn C, Heim A, Ganzenmüller T, Kreipe HH, Haverich A, Tecklenburg A, Ganser A, Welte T, Hoeper MM. Virus-associated hemophagocytic syndrome as a major contributor to death in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection. Crit Care; 2011;15(2):R80

Bockmeyer CL, Christgen M, Müller M, Fischer S, Ahrens P, Langer F, Kreipe H, Lehmann U. MicroRNA profiles of healthy basal and luminal mammary epithelial cells are distinct and reflected in different breast cancer subtypes. Breast Cancer Res Treat; 2011;130(3):735-745

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

Boozari B, Soudah B, Rifai K, Schneidewind S, Vogel A, Hecker H, Hahn A, Schlue J, Dietrich CF, Bahr MJ, Kubicka S, Manns MP, Gebel M. Grading of hypervascular hepatocellular carcinoma using late phase of contrast enhanced sonography - a prospective study. Dig Liver Dis; 2011;43(6):484-490

Choritz H, Büsche G, Kreipe H, Study Group HER2 Monitor. Quality assessment of HER2 testing by monitoring of positivity rates. Virchows Arch; 2011;459(3):283-289

Eggers H, Waalkes S, von Klot C, Tränkenschuh W, Merseburger AS, Herrmann TR. Ewing-Sarkom der Niere bei gleichzeitig vorliegendem Seminom. Urologe A; 2011;50(2):205-207

Focken T, Steinemann D, Skawran B, Hofmann W, Ahrens P, Arnold N, Kroll P, Kreipe H, Schlegelberger B, Gadzicki D. Human BRCA1-Associated Breast Cancer: No Increase in Numerical Chromosomal Instability Compared to Sporadic Tumors. Cytogenet Genome Res; 2011;135(2):84-92

Göhring G, Lange K, Hofmann W, Nielsen KV, Hellstrom-Lindberg E, Roy L, Morgan M, Kreipe H, Busche G, Giagounidis A, Schlegelberger B. Telomere shortening, clonal evolution and disease progression in myelodysplastic syndrome patients with 5q deletion treated with lenalidomide. Leukemia; 2012;26(2):356-358

Gonnert FA, Recknagel P, Seidel M, Jbeily N, Dahlke K, Bockmeyer CL, Winning J, Losche W, Claus RA, Bauer M. Characteristics of clinical sepsis reflected in a reliable and reproducible rodent sepsis model. J Surg Res; 2011;170(1):e123-34

Gutenberg A, Brandis A, Hong B, Gunawan B, Enders C, Schaefer IM, Burger R, Ostertag H, Gaab M, Krauss JK, Fuzesi L. Common Molecular Cytogenetic Pathway in Papillary Tumors of the Pineal Region (PTPR). Brain Pathol; 2011;21(6):672-677

Habicht A, Bröker V, Blume C, Lorenzen J, Schiffer M, Richter N, Klempnauer J, Haller H, Lehner F, Schwarz A. Increase of infectious complications in ABO-incompatible kidney transplant recipients-a single centre experience. Nephrol Dial Transplant; 2011;26(12):4124-4131

Hafer C, Becker T, Kielstein JT, Bahlmann E, Schwarz A, Grinzoff N, Drzymala D, Bonnard I, Richter N, Lehner F, Klempnauer J, Haller H, Traeder J, Fliser D. High-dose erythropoietin has no effect on short- or long-term graft function following deceased donor kidney transplantation. Kidney Int; 2011;DOI: 10.1038/ki.2011.349

Heckl D, Wicke DC, Brugman MH, Meyer J, Schambach A, Büsche G, Ballmaier M, Baum C, Modlich U. Lentiviral gene transfer regenerates hematopoietic stem cells in a mouse model for Mpl-deficient aplastic anemia. Blood; 2011;117(14):3737-3747

Hermann EJ, Hong B, Brandis A, Krauss JK. Progressive Osteolytic Calvarial Lesions in Children after Minor Head Injury. Pediatr Neurosurg; 2011;47(2):133-137

Heyn H, Engelmann M, Schreek S, Ahrens P, Lehmann U, Kreipe H, Schlegelberger B, Beger C. MicroRNA miR-335 is crucial for the BRCA1 regulatory cascade in breast cancer development. Int J Cancer; 2011;129(12):2797-2806

Hille U, Soergel P, Länger F, Schippert C, Makowski L, Hillemanns P. Aromatase Inhibitors as Solely Treatment in Postmenopausal Breast Cancer Patients. Breast J; 2012;81(2):145-150

Hussein K, Büsche G, Muth M, Göhring 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, Horny HP, Büsche G, Görner M, Göhring G, Kreipe H, Bock O. Systemic mastocytosis (SM) with associated BCR-ABL-positive myelogenous leukaemia (SM-AHNMD): evidence that mast cells do not belong to the leukaemic clone. Leukemia; 2011;25(6):1050-1053

Hussein K, Maecker-Kolhoff B, Klein C, Kreipe H. Transplantations-assoziierte Lymphoproliferationen. Pathologe; 2011;32(2):152-158

Janciauskiene S, Ferrarotti I, Laenger F, Jonigk D, Luisetti M. Clinical utility gene card for: alpha-1-antitrypsin deficiency. Eur J Hum Genet; 2011;19(5):10.1038/ejhg.2010.246. Epub 2011 Jan 19

Joka D, Wahl K, Moeller S, Schlue J, Vaske B, Bahr MJ, Manns MP, Schulze-Osthoff K, Bantel H. Prospective biopsy-controlled evaluation of cell death biomarkers for prediction of liver fibrosis and nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology; 2012;55(2):455-464

Jonigk D, Golpon H, Bockmeyer CL, Maegel L, Hoeper MM, Gottlieb J, Nickel N, Hussein K, Maus U, Lehmann U, Janciauskiene S, Welte T, Haverich A, Rische J, Kreipe H, Laenger F. Plexiform lesions in pulmonary arterial hypertension composition, architecture, and microenvironment. Am J Pathol; 2011;179(1):167-179

Jonigk D, Merk M, Hussein K, Maegel L, Theophile K, Muth M, Lehmann U, Bockmeyer CL, Mengel M, Gottlieb J, Welte T, Haverich A, Golpon H, Kreipe H, Laenger F. Obliterative airway remodeling: molecular evidence for shared pathways in transplanted and native lungs. Am J Pathol; 2011;178(2):599-608

Khaladj N, Peterss S, Pichlmaier M, Shrestha M, von Wasielewski R, Hoy L, Haverich A, Hagl C. The impact of deep and moderate body temperatures on end-organ function during hypothermic circulatory arrest. Eur J Cardiothorac Surg; 2011;40(6):1492-1499

Kilic N, Feldhaus S, Kilic E, Tennstedt P, Wicklein D, Wasielewski R, Viebahn C, Kreipe H, Schumacher U. Brachyury expression predicts poor prognosis at early stages of colorectal cancer. Eur J Cancer; 2011;47(7):1080-1085

Kleine M, Schrem H, Vondran FW, Krech T, Klempnauer J, Bektas H. Extended surgery for advanced pancreatic endocrine tumours. Br J Surg; 2012;99(1):88-94

Kranz B, Kelsch R, Kuwertz-Broking E, Brocker V, Wolters HH, Konrad M. Acute antibody-mediated rejection in paediatric renal transplant recipients. Pediatr Nephrol; 2011;26(7):1149-1156

Kümpers P, Gueler F, David S, Slyke PV, Dumont DJ, Park JK, Bockmeyer CL, Parikh SM, Pavenstadt H, Haller H, Shushakova N. The Synthetic Tie2 Agonist Peptide Vasculotide Protects Against Vascular Leakage and Reduces Mortality in Murine Abdominal Sepsis. Crit Care; 2011;15(5):R261

Lovric S, Kielstein JT, Kayser D, Bröcker V, Becker JU, Hiss M, Schiffer M, Sommerwerck U, Haller H, Struber M, Welte T, Gottlieb J. Combination of everolimus with calcineurin inhibitor medication resulted in post-transplant haemolytic uraemic syndrome in lung transplant recipients-a case series. Nephrol Dial Transplant; 2011;26(9):3032-3038

Luetjens G, Krauss JK, Brandis A, Nakamura M. Bilateral sphenoorbital hyperostotic meningiomas with proptosis and visual impairment: A therapeutic challenge. Report of three patients and review of the literature. Clin Neurol Neurosurg; 2011;113(10):859-863

Marx A, Rieker R, Toker A, Länger F, Ströbel P. Thymic carcinoma: is it a separate entity? From molecular to clinical evidence. Thorac Surg Clin; 2011;21(1):25-31. v-vi

Mederacke I, Filmann N, Yurdaydin C, Bremer B, Puls F, Zacher BJ, Heidrich B, Tillmann HL, Rosenau J, Bock CT, Savas B, Helfritz F, Lehner F, Strassburg CP, Klempnauer J, Wursthorn K, Lehmann U, Manns MP, Herrmann E, Wedemeyer H. Rapid early HDV RNA decline in the peripheral blood but prolonged intrahepatic hepatitis delta antigen persistence after liver transplantation. J Hepatol; 2012;56(1):115-122

Mengel M, Chang J, Kayser D, Gwinner W, Schwarz A, Einecke G, Broecker 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; 2011;11(4):708-718

Metzger J, Chatzikyrkou C, Broecker V, Schiffer E, Jaensch L, Iphoefer A, Mengel M, Mullen W, Mischak H, Haller H, Gwinner W. Diagnosis of subclinical and clinical acute T-cell-mediated

rejection in renal transplant patients by urinary proteome analysis. Proteomics Clin Appl; 2011;5(5-6):322-333

Meyer-Schwesinger C, Dehde S, Klug P, Becker JU, Mathey S, Arefi K, Balabanov S, Venz S, Endlich KH, Pekna M, Gessner JE, Thaiss F, Meyer TN. Nephrotic syndrome and subepithelial deposits in a mouse model of immune-mediated anti-podocyte glomerulonephritis. J Immunol; 2011;187(6):3218-3229

Meyer-Schwesinger C, Lange C, Bröcker V, Andina Agustian P, Lehmann U, Raabe A, Brinkmeyer M, Kobayashi E, Schiffer M, Büsche G, Kreipe HH, Thaiss F, Becker JU. Bone marrow-derived progenitor cells do not contribute to podocyte turnover in the puromycin aminoglycoside and renal ablation models in rats. Am J Pathol; 2011;178(2):494-499

Muth M, Engelhardt BM, Kroger N, Hussein K, Schlue J, Büsche G, Kreipe HH, Bock O. Thrombospondin-1 (TSP-1) in primary myelofibrosis (PMF) - a megakaryocyte-derived biomarker which largely discriminates PMF from essential thrombocythemia. Ann Hematol; 2011;90(1):33-40

Nickel N, Jonigk D, Kempf T, Bockmeyer CL, Maegel L, Rische J, Laenger F, Lehmann U, Sauer C, Greer M, Welte T, Hoeper MM, Golpon HA. GDF-15 is abundantly expressed in plexiform lesions in patients with pulmonary arterial hypertension and affects proliferation and apoptosis of pulmonary endothelial cells. Respir Res; 2011;12:62

Otto N, Manukjan G, Göhring G, Hofmann W, Scherer R, Luna JC, Lehmann U, Ganser A, Welte K, Schlegelberger B, Steinemann D. ICSBP promoter methylation in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. Leukemia; 2011;25(7):1202-1207

Penzel R, Sers C, Chen Y, Lehmann-Mühlenhoff U, Merkelbach-Bruse S, Jung A, Kirchner T, Büttner R, Kreipe HH, Petersen I, Dietel M, Schirmacher P. EGFR mutation detection in NSCLC-assessment of diagnostic application and recommendations of the German Panel for Mutation Testing in NSCLC. Virchows Arch; 2011;458(1):95-98

Peterss S, Khaladj N, Pichlmaier M, Hoeffler K, Wasielewski R, Shrestha ML, Haverich A, Hagl C. Hypothermic circulatory arrest with „low flow" lower body perfusion: an experimental feasibility study of microcirculatory parameters. Thorac Cardiovasc Surg; 2011;59(6):335-341

Pincha M, Salguero G, Wedekind D, Sundarasetty BS, Lin A, Kasahara N, Brugman MH, Jirmo AC, Modlich U, Gutzmer R, Büsche G, Ganser A, Stripecke R. Lentiviral vectors for induction of self-differentiation and conditional ablation of dendritic cells. Gene Ther; 2011;18(8):750-764

Potapova A, Albat C, Hasemeier B, Haeussler K, Lamprecht S, Suerbaum S, Kreipe H, Lehmann U. Systematic cross-validation of 454 sequencing and pyrosequencing for the exact quantification of DNA methylation patterns with single CpG resolution. BMC Biotechnol; 2011;11:6

Puls F, Agne C, Klein F, Koch M, Rifai K, Manns MP, Borlak J, Kreipe HH. Pathology of flupirtine-induced liver injury: a histological and clinical study of six cases. Virchows Arch; 2011;458(6):709-716

Rittner RE, Baumann U, Laenger F, Hartung D, Rosenthal H, Hueper K. Whole-body diffusion-weighted MRI in a case of Rosai-Dorfman disease with exclusive multifocal skeletal involvement. Skeletal Radiol; 2011;DOI: 10.1007/s00256-011-1328-7

Schmitt R, Becker JU, Schwarz A. Akutes Nierenversagen nach extrakorporaler Stoßwellenlithotripsie. Nephrologe; 2011;6(5):439-442

Schwemmle C, Kreipe HH, Witte T, Ptok M. Bamboo nodes associated with mixed connective tissue disease as a cause of hoarseness. Rheumatol Int; 2011;DOI: 10.1007/s00296-011-2214-2

Schwerk N, Brinkmann F, Soudah B, Kabesch M, Hansen G. Wheeze in preschool age is associated with pulmonary bacterial infection and resolves after antibiotic therapy. PLoS One; 2011;6(11):e27913

Seidel C, Fenner M, Merseburger AS, Reuter C, Ivanyi P, Langer F, Ganser A, Grunwald V. Response of renal lesions during systemic treatment with sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: a single center experience with 14 patients. World J Urol; 2011;29(3):355-360

Sörensen I, Rong S, Susnik N, Gueler F, Shushakova N, Albrecht M, Dittrich AM, von Vietinghoff S, Becker JU, Melk A, Bohlmann A, Reingruber S, Petzelbauer P, Haller H, Schmitt R. B{beta}15-42 Attenuates the Effect of Ischemia-Reperfusion Injury in Renal Transplantation. J Am Soc Nephrol; 2011;22(10):1887-1896

Steffens S, Schrader AJ, Blasig H, Vetter G, Eggers H, Trankenschuh W, Kuczyk MA, Serth J. Caveolin 1 protein expression in renal cell carcinoma predicts survival. BMC Urol; 2011;11(1):25

Steinwede K, Tempelhof O, Bolte K, Maus R, Bohling J, Ueberberg B, Länger F, Christman JW, Paton JC, Ask K, Maharaj S, Kolb M, Gauldie J, Welte T, Maus UA. Local delivery of GM-CSF protects mice from lethal pneumococcal pneumonia. J Immunol; 2011;187(10):5346-5356

Tavassol F, Spalthoff S, Essig H, Bredt M, Gellrich NC, Kokemüller H. Elongated coronoid process: CT-based quantitative analysis of the coronoid process and review of literature. Int J Oral Maxillofac Surg; 2012;41(3):331-338

Thie H, Toleikis L, Li J, von Wasielewski R, Bastert G, Schirrmann T, Esteves IT, Behrens CK, Fournes B, Fournier N, de Romeuf C, Hust M, Dubel S. Rise and fall of an anti-MUC1 specific antibody. PLoS One; 2011;6(1):e15921

Trepo E, Pradat P, Potthoff A, Momozawa Y, Quertinmont E, Gustot T, Lemmers A, Berthillon P, Amininejad L, Chevallier M, Schlue J, Kreipe H, Deviere J, Manns M, Trepo C, Sninsky J, Wedemeyer H, Franchimont D, Moreno C. Impact of patatin-like phospholipase-3 (rs738409 C>G) polymorphism on fibrosis progression and steatosis in chronic hepatitis C. Hepatology; 2011;54(1):60-69

Valentiner U, Mühlenhoff M, Lehmann U, Hildebrandt H, Schumacher U. Expression of the neural cell adhesion molecule and polysialic acid in human neuroblastoma cell lines. Int J Oncol; 2011;39(2):417-424

Veltkamp C, Anstaett M, Wahl K, Möller S, Gangl S, Bachmann O, Hardtke-Wolenski M, Länger F, Stremmel W, Manns MP, Schulze-Osthoff K, Bantel H. Apoptosis of regulatory T lymphocytes is increased in chronic inflammatory bowel disease and reversed by anti-TNFalpha treatment. Gut; 2011;60(10):1345-1353

Waalkes S, Eggers H, Blasig H, Atschekzei F, Kramer MW, Hennenlotter J, Tränkenschuh W, Stenzl A, Serth J, Schrader AJ, Kuczyk MA, Merseburger AS. Caveolin 1 mRNA is overexpressed in malignant renal tissue and might serve as a novel diagnostic marker for renal cancer. Biomark Med; 2011;5(2):219-225

Wagner ME, Rana M, Traenkenschuh W, Kokemueller H, Eckardt AM, Gellrich NC. Piezoelectric-assisted removal of a benign fibrous histiocytoma of the mandible: An innovative technique for prevention of dentoalveolar nerve injury. Head Face Med; 2011;7:20

Wolters M, Kramer MW, Becker JU, Christgen M, Nagele U, Imkamp F, Burchardt M, Merseburger AS, Kuczyk MA, Bach T, Gross AJ, Herrmann TR. Tm:YAG laser en bloc mucosectomy for accurate staging of primary bladder cancer: early experience. World J Urol; 2011;29(4):429-432

Übersichtsarbeiten

Bröcker V, Schwarz A, Becker JU. BK-Virusnephropathie nach Nierentransplantation. Pathologe; 2011;32(5):399-405

Kreipe H, Hussein K, Göhring G, Schlegelberger B. Progression of myeloproliferative neoplasms to myelofibrosis and acute leukaemia. J Hematopathol; 2011;4(2):61-68

Kreipe HH. Vorstufen akuter Leukämien: Myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien. Pathologe; 2011;32 Suppl 2:271-276

Länger F, Kreipe HH. Immundefizienz und Immunsuppression. Opportunistische Infektion der Lunge. Pathologe; 2011;32(5):411-417

Länger F, Puls F, Buchholz S, Loddenkemper C, Ganser A, Kreipe H. Histopathologie der Graft-versus-Host-Erkrankung. Pathologe; 2011;32(2):144-151

Wohlschläger J, Sommerwerck U, Jonigk D, Rische J, Baba HA, Müller KM. Lungentransplantation und Abstoßung: Grundlagen, klinische Aspekte und Histomorphologie. Pathologe; 2011;32(2):104-112

Wohlsein P, Baumgartner W, Kreipe HH, Haverich A, Hori A, Stan AC. Übertragung von Tollwut durch Organtransplantation. Pathologe; 2011;32(5):406-410

Buchbeiträge, Monografien

Bockmeyer CL, Jonigk D, Kreipe H, Lehmann U. MicroRNA Profiling Using RNA from Microdissected Immunostained Tissue. In:. United States: , 2011. S. 85-94

Hussein K. Gene expression profiling in laser-microdissected bone marrow megakaryocytes. In:. United States: , 2011. S. 429-439

Jonigk D, Modde F, Bockmeyer CL, Becker JU, Lehmann U. Optimized RNA extraction from non-deparaffinized, laser-microdissected material. In:. United States: , 2011. S. 67-75

Abstracts

2011 wurden 33 Abstracts publiziert.

Promotionen

Baumgart, Janine (Dr. med.): Kompartment-spezifische quantitative mRNA-Expressionsanalyse der ko-stimulatorischen Moleküle CD40 und CD40L sowie CD80 in Nierenbiopsien bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden.

Michaelsen, Gerret (Dr. med.): Die prognostische Relevanz numerischer Chromosomenaberrationen im invasiven Mammakarzinom der Frau.

Pokorny, Juliane (Dr. med.): Untersuchungen zur mRNA-Expression von dlk und nm23-H1 in humanen myeloischen Neoplasien.

Wissenschaftspreise

Bockmeyer, C. (Dr. med.): Pirani Travel Award der American Society of Nephrology.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Becker, J. (Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: Kidney International, Journal of Pathology, Der Pathologe.

Büsche, G. (PD Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: Leukemia, Annals of Hematology.

Hussein, K. (Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: Journal of Cellular and Molecular Medicine.

Lehmann-Mühlenhoff, U. (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter für Fachzeitschriften: Journal of Pathology, BMC Genomics, Drug News and Perspectives, Experimental and Molecular Pathology, Annals of Haematology, Breast Cancer Research Treatment, BioTechniques, J. Oncology, Leukemia Research, BMC Molecular Biology, Molecular Cancer, Medical Principals and Practice, International Journal of Cancer, Clinical Cancer Research, Neoplasia, PLoS ONE, BMC Cancer Gutachter für Drittmittelgeber: Deutsche Krebshilfe.

Kreipe, H. (Prof. Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: Journal of Clinical Pathology, Clinical Cancer Research, Journal of Pathology, Pathology - Research & 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, Wilhelm-Sander-Stiftung, National Health Service (NHS/UK), Leukemia Research Fund (UK).

Institut für Rechtsmedizin

Direktor: Prof. Dr. Michael Klintschar

Tel.: 0511/532-4570 • E-Mail: rechtsmedizin@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/institute/rechtsmed

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 Inhaltsstoffe der Spice-Räuchermischungen darstellen. Diese beinhaltet sowohl die Präanalytik als auch die Optimierung der Extraktionsverfahren.

Ein Schwerpunkt ist die Kopplung Flüssigchromatographie-Tandemmassenspektrometrie, die es ermöglicht, hochsensitive Multimethoden („target-compound"-Analysen) auf bestimmte Substanzklassen, zum Teil bei stark vereinfachter Probenvorbereitung, aufzubauen. Darüber hinaus soll durch die systematische kasuistische Aufarbeitung von Vergiftungs- bzw. Missbrauchsfällen, die für die Bewertung ähnlicher Fälle 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 rechstmedizinischen 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-Analytik 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

Polymorphismen in Genen mit Relevanz für die Atmungsregulation und ihre Rolle beim plötzlichen Säuglingstod (SIDS)

Der Plötzliche Säuglingstod: (Sudden Infant Death Syndrome, SIDS) ist die häufigste Todesursache von Säuglingen nach der ersten Lebenswoche. Laut Definition handelt es sich dabei um den „plötzlichen und unerwartetenTod eines Säuglings im Schlaf, der auch durch eine komplette Autopsie, klinische Anamnese, Begutachtung der Auffindesituation und kriminalistische Ermittlungen nicht zu erklären ist". SIDS ist ein multifaktorielles Syndrom, das von zahlreichen biologischen, entwicklungsbedingten und äußeren Faktoren bestimmt wird. Gemäß einer prominenten Hypothese kommt es dabei zum katastrophalen Versagen des autonomen Nervensystems, wobei dabei eine Störung der Atmungsregulation und/oder der adäquaten Arousal Reaktion bei Hypoxie den wichtigsten Stellenwert haben dürften. Diese

Mechanismen unterliegen einer komplexen Regulation durch zahlreiche Neuronensysteme, wobei insbesondere das serotonerge System im Hirnstamm von SIDS Opfern auffällig ist. Zudem kristallisiert sich immer mehr heraus, dass die festgestellten neuropathologischen Auffälligkeiten bei SIDS zumindest teilweise auf genetischer Variation beruhen. Dabei wurde bislang erst eine verschwindende Minderheit der daran beteiligten Gene untersucht: Zum einen wurde ein Polymorphismus im Gen des Serotonintransporters (5HTT) mit SIDS assoziiert. Unsere Arbeitsgruppe hat das Allel 9.3 von TH01, einem Polymorphismus im Tyrosinhydroxylase Gen, der die individuelle Fähigkeit der Noradrenalinproduktion reguliert, mit SIDS assoziiert, wobei auffällt, dass der Zusammenhang mit SIDS umso stärker ist, je „typischer" das SIDS war (Abb. 1), diese Assoziation wurde jüngst in einer unabhängigen Stichprobe bestätigt.

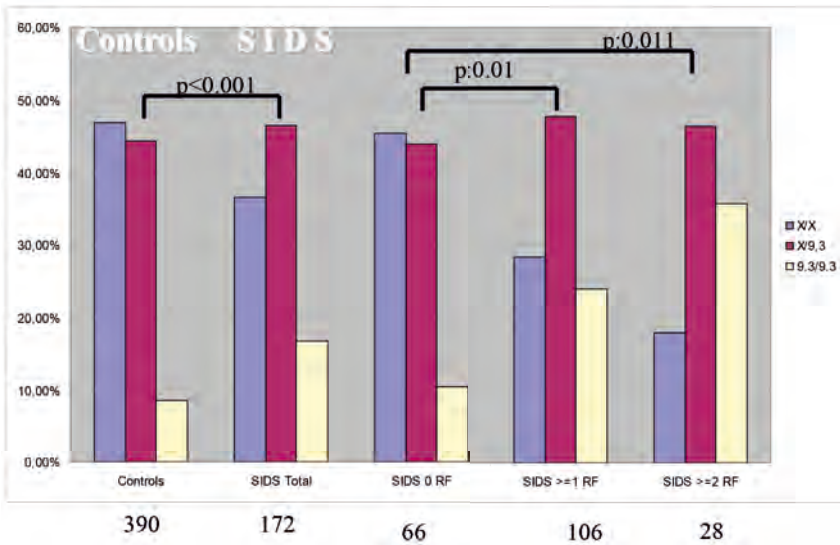


Abb. 1: Allele 9.3 und 3 typische Faktoren bei SIDS (RF: Tod während der 7.-13. Lebenswoche, Tod im Winter, Frühgeburtlichkeit). Angegeben sind die Genotypen, „X" bezeichnet ein Allel, das nicht 9.3 entspricht. Je mehr der angegebenen typischen Faktoren nachweisbar waren, desto häufiger ist der Genotyp 9.3/9.3.

Zuletzt konnten wir eine Assoziation zwischen SIDS und einem funktionellen Promotorpolymorphismus im MAOA Gen (die Monoaminooxidase A ist für den Katabolismus von Serotonin und Katecholaminen zuständig) beobachten, wobei dieser Zusammenhang jedoch nur für männliche Kinder zu führen war (Abb.2-3).

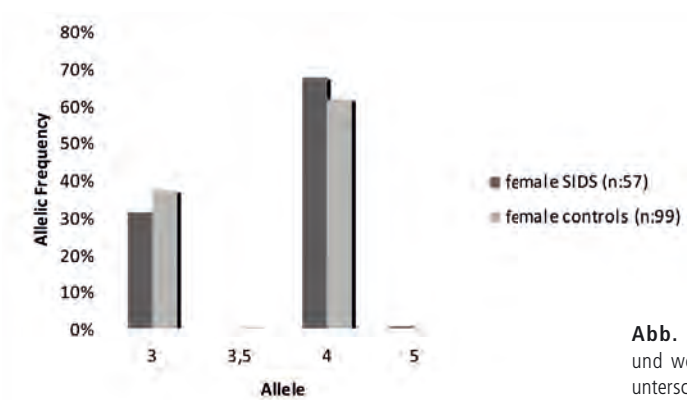


Abb. 2: MAOA bei weiblichen SIDS Fällen und weiblichen Kontrollfällen. Beide Gruppen unterscheiden sich nicht.

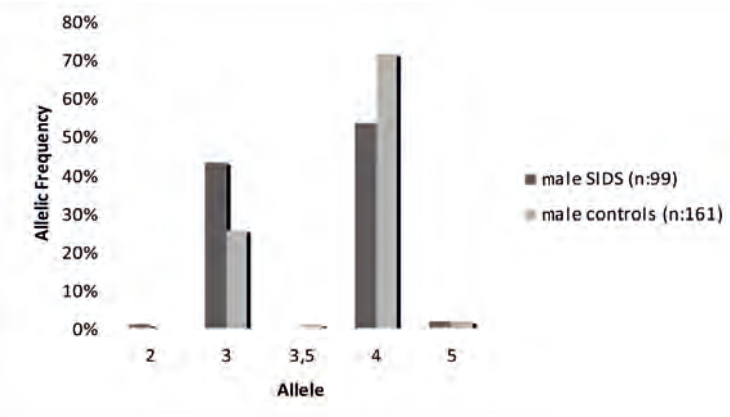


Abb. 3: MAOA bei männlichen SIDS Fällen und männlichen Kontrollfällen Das gepoolten Allele 2 und 3 mit geringer Genexpression sind bei SIDS streng signifikant häufiger als (p: 0,006)

Die Bedeutung dieser Genvarianten für das noradrenerge und serotonerge System ist aus Abb. 4 ersichtlich.

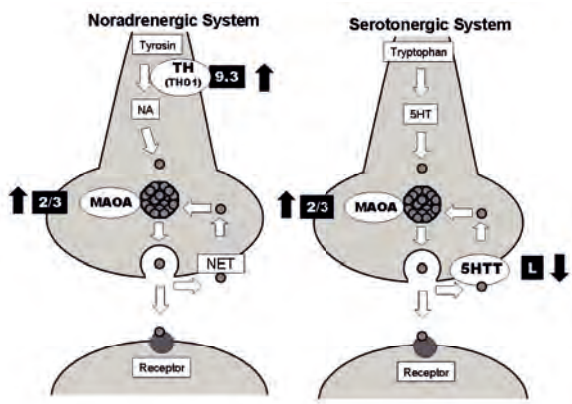


Abb. 4: Polymorphismen mit Einfluss auf SIDS im serotonergen und noradrenergen System (TH: Tyrosin Hydroxylase, MAOA: Monoaminoxidase A, 5HTT: Serotonin Transporter; NET: Noradrenalintransporter) Die schwarz unterlegten Zeichen kennzeichnen die mit SIDS assoziierten Allele, die Pfeile zeigen den Einfluss dieser Allele auf die Genexpression.

Beleuchtet man den Forschungsstand in diesem Gebiet kritisch, so sieht man, dass es noch große Wissenslücken gibt: Einerseits ist nicht vollständig klar, wie groß die Bedeutung von genetischen Faktoren im Vergleich zu endogenen Faktoren wirklich ist (vermutlich eher gering); andererseits wurden bislang vornehmlich Genvarianten im serotonergen und im noradrenergen System untersucht. Dabei ist, wie man heute weiß, die Atemregulation komplex und neben diesen beiden Neurotransmittern ist eine Vielzahl von anderen Transmittern bei der Modulation beteiligt. Viele der dabei beteiligten Gene weisen Polymorphismen auf, die bislang bei SIDS nicht untersucht wurden. Dafür dass neben dem serotonergen System weitere Transmittersysteme an der Entstehung des SIDS beteiligt sind, sprechen auch die jüngst berichteten Auffälligkeiten im GABAergen System des Hirnstammes.

Tiermodelle, die für die Etablierung einer evidenzbasierten Prophylaxe notwendig wären, fehlen bisher mit Ausnahme eines transgenen Mausmodells mit isolierter Überexpression von Serotonin 1a Autorezeptoren. Die zahlreichen anderen bislang gefundenen Auffälligkeiten legen jedoch den Verdacht nahe, dass dieses Modell nur einer Teilfacette des SIDS entspricht.

In einem systematischen Ansatz sollen nun 40 weitere Genorte von Relevanz für die Atmungsregulation untersucht werden. Die Ergebnisse sollen im Laufe dieses Jahres vorliegen.

■ Projektleitung: Klintschar, Michael (Prof. Dr. med.), Läer, Katharina, Rothämel, Thomas (Dr. med.)

Weitere Forschungsprojekte

Projekt Kinderschutz

■ Projektleitung: Debertin, Anette Solveig (PD Dr. med.) Klintschar, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Soziales, Frauen, Familie, Gesundheit und Integration mit Unterstützung der Freundesgesellschaft der MHH e.V.

Retrospektive Analyse tödlich verlaufender Lungenembolien im Sektionsgut des Instituts für Rechtsmedizin der MHH für den Untersuchungszeitraum 2001 bis 2010

■ Projektleitung: Wolf-Maras, Roman

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.), Kremer, Jonas

Akute Hypoxie-induzierte Veränderungen in der Herzmuskulatur - Eine immunhistochemische Untersuchung

■ Projektleitung: Bode-Jänisch, Stefanie (Dr. med.), Fieguth, Armin (PD Dr. med.)

Retrospektive Analyse iatrogener Todesfälle im Sektionsgut des Instituts für Rechtsmedizin der MHH

■ Projektleitung: Günther, Detlef (Dr. med.)

Untersuchung der Xanthochromie des Schädelknochens im Bezug auf einen Diabetes mellitus

■ Projektleitung: Hagemeier, Lars (Dr. med.)

Verfahrensunabhängige Beweissicherung bei Opfern häuslicher Gewalt oder einer Sexualstraftat

■ Projektleitung: Klintschar, Michael (Prof. Dr. med.), Debertin, Anette Solveig (PD Dr. med.), Germerott, Tanja (Dr. med.); Förderung: Niedersächsisches Landesamt für Soziales, Jugend und Familie mit Unterstützung der Freundesgesellschaft der MHH e.V.

Originalpublikationen

Bode-Jänisch S, Buddeke F, Schulz Y, Fieguth A. Untersuchungsergebnisse bei Gewaltdelikten unter Jugendlichen. Arch Kriminol; 2010;226(5-6):187-195

Bode-Jänisch S, Bültmann E, Hartmann H, Schroeder G, Zajaczek JE, Debertin AS. Serious head injury in young children: Birth trauma versus non-accidental head injury. Forensic Sci Int; 2012;214(1-3):e34-e38

Bode-Jänisch S, Havermann R, Germerott T, Fieguth A. Untersuchungsergebnisse und Obduktionsbefunde bei Gewaltdelikten gegen ältere Menschen. Arch Kriminol; 2010;226(5-6):176-186

Bode-Jänisch S, Krüger AK, Todt M, Germerott T, Hagemeier L. Suizide von Kindern, Jugendlichen und Heranwachsenden. Arch Kriminol; 2011;227(1-2):33-42

Bode-Jänisch S, Meyer Y, Schroeder G, Günther D, Debertin AS. Klinisch-forensische Untersuchungsergebnisse und rechtliche Folgen bei körperlicher Kindesmisshandlung. Arch Kriminol; 2011;228(3-4):73-81

Bode-Jänisch S, Schmidt A, Günther D, Stuhrmann M, Fieguth A. Aortic dissecting aneurysms-Histopathological findings. Forensic Sci Int; 2012;214(1-3):13-17

Bode-Jänisch S, Voigt S, Günther D, Debertin AS. Klinisch-forensische Untersuchungsergebnisse und rechtliche Folgen bei sexuellem Kindesmissbrauch. Arch Kriminol; 2011;228(1-2):20-38

Dauber EM, Kratzer A, Neuhuber F, Parson W, Klintschar M, Bär W, Mayr WR. Germline mutations of STR-alleles include multi-step mutations as defined by sequencing of repeat and flanking regions. Forensic Sci Int Genet; 2011;DOI: 10.1016/j.fsigen.2011.07.015

Debertin AS, Seifert D, Mützel E. Forensisch-medizinische Untersuchung von Mädchen und Jungen bei Verdacht auf Misshandlung und Missbrauch: Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Klinische Rechtsmedizin der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin. Rechtsmedizin; 2011;21(5):479-482

Doberentz E, Hagemeier L, Veit C, Madea B. Unattended fatal haemorrhage due to spontaneous peripheral varicose vein rupture-two case reports. Forensic Sci Int; 2011;206(1-3):e12-6

Doberentz E, Hagemeier L, Zhou H, Madea B, Lignitz E. Komplikation bei der Operation eines invertierten Papilloms. Rechtsmedizin; 2011;21(6):549-553

Ettinger M, Wehrhahn T, Petri M, Liodakis E, Olender G, Albrecht UV, Hurschler C, Krettek C, Jagodzinski M. The fixation strength of tibial PCL press-fit reconstructions. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc; 2012;20(2):308-314

Hoopmann M, Albrecht UV, Gierden E, Huppmann R, Suchenwirth R. Time trends and individual characteristics associated with polybrominated diphenyl ethers in breast milk samples 2006-2009 in Lower Saxony, Germany. Int J Hyg Environ Health; 2011;DOI: 10.1016/j.ijheh.2011.08.019

Kenawey M, Krettek C, Ettinger M, Hankemeier S, Breitmeier D, Liodakis E. The greater trochanter-head contact method: a cadaveric study with a new technique for the intraoperative control of rotation of femoral fractures. J Orthop Trauma; 2011;25(9):549-555

Kohls S, Scholz-Böttcher B, Rullkötter J, Teske J. Method validation of a survey of thevetia cardiac glycosides in serum samples. Forensic Sci Int; 2012;215(1-3):146-151

Kohls S, Scholz-Böttcher BM, Teske J, Zark P, Rullkötter J. Cardiac glycosides from Yellow Oleander (Thevetia peruviana) seeds. Phytochemistry; 2012;75:114-127

Petri M, Ettinger M, Dratzidis A, Liodakis E, Brand S, Albrecht UV, Hurschler C, Krettek C, Jagodzinski M. Comparison of three suture techniques and three suture materials on gap formation and failure load in ruptured tendons: a human cadaveric study. Arch Orthop Trauma Surg; 2011;DOI: 10.1007/s00402-011-1452-9

Schulz Y, Bode-Jänisch S, Schroeder G, Teske J, Breitmeier D. Letale Kohlenmonoxidintoxikation in einem Pkw. Ungewöhnliche Auffindungssituation nach Suizid. Rechtsmedizin; 2011;21(2):141-143

Schyma C, Hagemeier L, Greschus S, Schild H, Madea B. Visualisation of the temporary cavity by computed tomography using contrast material. Int J Legal Med; 2012;126(1):37-42

Schyma C, Hagemeier L, Madea B. Suicide by head explosion: unusual blast wave injuries to the cardiovascular system. Int J Legal Med; 2011;125(4):473-478

Teske J, Weller JP, Albrecht UV, Fieguth A. Fatal intoxication due to brucine. J Anal Toxicol; 2011;35(4):248-253

Ückert S, Oelke M, Albrecht K, Breitmeier D, Kuczyk MA, Hedlund P. Expression and distribution of key enzymes of the cyclic GMP signaling in the human clitoris: relation to phosphodiesterase type 5 (PDE5). Int J Impot Res; 2011;23(5):206-212

Vennemann MM, Loddenkötter B, Fracasso T, Mitchell EA, Debertin AS, Larsch KP, Sperhake JP, Brinkmann B, Sauerland C, Lindemann M, Bajanowski T. Cytokines and sudden infant death. Int J Legal Med; 2012;126(2):279-284

Abstracts

2011 wurden 9 Abstracts publiziert.

Promotionen

Todt, Melanie (Dr. med.): Die Leichenschau vor Kremation: Überflüssig oder wichtiges Instrument zur Aufdeckung nicht-natürlicher Todesfälle?

Wagner, Corinna (Dr. med.): Die Harnblase in der gerichtlichen Medizin.

Diplome

Läer, Katharina: Establishment of analytical methods for investigation of the binding affinity of the mitochondrial transcription factor TFAM to genetic variations of its binding site MTTFH.

Zamyslowski, K (Dipl. Biochem.): Entwicklung und Validierung einer LC/MS-MS Methode für die Quantifizierung von neuen Designerdrogen - Cathinone und Piperazine und ihr Nachweis im Serum für die Untersuchung von forensischen Proben.

Wissenschaftspreise

Debertin, Anette Solveig (PD Dr. med.): Lehrpreis Medizin (Dozentenpreis) der MHH - 2. Platz für das 5. Studienjahr.

Auszeichnungen

Vennemann, Marielle (Dr. rer.nat): Honorary Lecturer Centre for Forensic Science University of Strathclyde Glasgow.

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 in der Deutschen Gesellschaft gegen Kindesmisshandlung und -vernachlässigung Mitglied in der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologie Mitglied in der Arbeitsgemeinschaft „Forensisch-pädiatrische Diagnostik" Mitglied in der Arbeitsgemeinschaft „Klinische Rechtsmedizin" Mitglied im Beirat und der Netzwerk-AG des Koordinierungszentrums für Kinderschutz Hannover.

Vennemann, Marielle (Dr. rer.nat): Mitglied des Editorial Advisory Boards des International Journal of Legal Medicine.

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

Seit seiner Gründung in 2001 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

Massenspektrometrische Untersuchungen des Plasmaproteoms im Therapieverlauf bei akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) im Kindesalter

Für Patienten, die nach dem ALL - Berlin - Frankfurt - Münster (ALL-BFM) Protokoll behandelt werden, ist das initiale Ansprechen auf Prednison momentan der früheste und verlässlichste Marker, der auf eine Multiresistenz der Leukämiezellen gegenüber Chemotherapeutika, und damit auf ein schlechteres Gesamtüberleben der Patienten mit kindlicher ALL, hinweist. Der so genannte Prednisone Response (PR) ist durch den Schwellenwert von 1000 Lymphoblasten/µl im peripheren Blut am Tag 8 der initialen Therapie (7 Tage Prednison und eine intrathekale Gabe Methotrexat) definiert. Als prednisone poor responder (PPR) gelten Patienten mit >1000 Lymphoblasten/µl, als prednisone good responder (PGR) Patienten mit <1000 Lymphoblasten/µl. Der PR misst zwar zunächst nur die Lymphoblastenreduktion im peripheren Blut, er erfasst jedoch erstaunlich präzise die gesamte in vivo Sensitivität gegenüber der folgenden Polychemotherapie.

Durch umfangreiche Untersuchungen des Proteoms der Leukämiezellen konnten Lauten et al. 2006 (1) mittels der zweidimensionalen Gelelektrophorese signifikant regulierte Proteine identifizieren, die die Gruppe der PPR von den PGR Patienten unterscheiden. Weiterhin konnte eine Deregulation des Ubiquitin Proteasom Signalweges (UPS) als eine mögliche Ursache bei der Entstehung der Resistenz gegen die Prednisontherapie gezeigt werden.

Neben den Untersuchungen der Proteine in den Leukämiezellen wurde das Plasmaproteom von 12 Patienten vor, während und nach der Therapie untersucht. Dabei sollte geklärt werden, ob im Plasma Proteine und Proteinmuster vorhanden sind, die im Rahmen der Glucocorticoidinduktion (Tag 1 - 8) im Verlauf differentiell exprimiert werden. Weiterhin stellte sich die Frage ob sich die Ergebnisse mit weiteren klinischen Parametern korrelieren und ob sich aus den Ergebnissen Unterschiede zwischen PPR und PGR Patienten ableiten lassen?

Eine grosse Herausforderung bei der Analyse des Plasmaproteoms ist die Anzahl von Proteinen und Peptiden. Durch entsprechende Analyseverfahren konnten bisher etwa 10.000 der bis zu 1.000.000 Proteine im humanen Plasma identifiziert werden. Prominent sind dabei unter anderem hoch abundante Proteine wie Albumin. Durch posttranslationale Modifikationen kann sich die Heterogenität des Plasmaproteoms noch weiter erhöhen. Gegenwärtig muß man davon ausgehen, dass weniger als 10% der im Plasma vorhandenen Proteine als Biomarker geeignet sind.

Vorteilhaft für die Studie zum Nachweis von Biomarkern im Plasma der ALL Patienten ist die Untersuchung von Verlaufsproben. Durch dieses Vorgehen konnte die interindividuelle Heterogenität des Plasmaproteoms reduziert werden. Die errechneten Daten können anschließend zwischen den PGR und PPR Patienten sowie weiteren klinischen Parametern abgeglichen werden.

Die Vorbereitung der Plasmen für die massenspektrometrische Analyse erfolgte mittels Kationenaustausch-Chromatographie (Abb.1a). Jeweils 15 µl Plasma wurden mit superparamagnetischen Mikropartikeln gemischt. An immobilisierte Carboxymethylgruppen der Partikel gebundene Proteine und Peptide wurden nach mehrmaligem Waschen eluiert. Die Eluate wurden anschließend auf einem Edelstahl-Probenträger mit einer α-Cyano-4-hydroxyzimtsäure Matrixlösung versetzt (Abb. 1b). Ein lineares Bruker Daltonik Microflex matrix-assisted laser desorption/ionization (MALDI) Flugzeit Massenspektrometer diente zur Erstellung von Proteom Profilspektren aller Plasmaproben im Massenbereich zwischen 1 und 100 kDa (Abb.1c). Die Analyse wurde in je zwei technischen Replikaten durchgeführt und insgesamt dreifach wiederholt. Die mittleren Profile aller Replikate zeigen differenzielle Massen zwischen den vier betrachteten Therapiezeitpunkten (Abb.1d). In Histogrammen wurden relative Intensitäten (y-Achse) der Massenpeaks bis 6 kDa gegen das Verhältnis Masse zu Ladung (x-Achse) dargestellt.

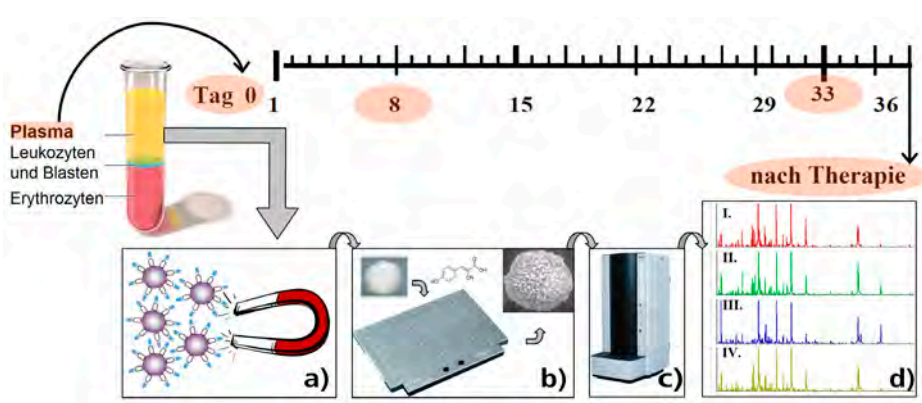


Abb. 1: Plasmaproben zwölf kindlicher ALL Patienten wurden zu vier definierten Zeitpunkten der standardisierten Therapie entnommen: vor Therapiebeginn (Tag 0), bei Feststellung der Prednison-Antwort (Tag 8), in Remission (Tag 33) und nach der Initialtherapie.

Zur abschließenden Bewertung der Veränderungen im Plasmaproteome wurden zwei bioinformatische Modelle generiert. In Zusammenarbeit mit der Abteilung Theoretische Bioinformatik des DKFZ in Heidelberg (Prof. Dr. Roland Eils) wurde ein auf dem Akaike-Kriterium basierender Algorithmus zur Ermittlung der optimalen Modellparameter eingesetzt. 66 zwischen den Therapiezeitpunkten signifikant veränderte Massen konnten neun stabilen Clustern zugeordnet werden. Als Stabilitätskriterium wurde ein Jaccard Index von mindestens 0.7 festgelegt. In den Diagrammen eines Dendrogramms wurden die angepassten medianen Intensitäten aller Massen des jeweiligen Clusters (y-Achse) gegen den zeitlichen Verlauf in Tagen (x-Achse) aufgetragen (Abbildung 2a). In Abbildung 2b ist beispielhaft ein Diagramm des Clusters 2 dargestellt. Es zeigt einen Stabilitätsindex von 0.9 und enthält 11 Massen, die im Therapieverlauf vergleichbare signifikante Veränderungen zeigen.

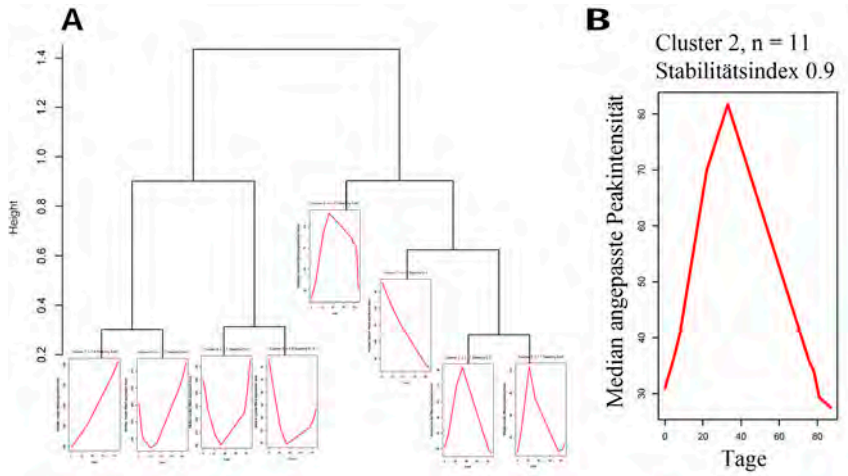


Abb. 2: Zwei verallgemeinerte additive gemischte Modelle (GAMMs) wurden an die normalisierten Intensitäten der einige hundert Massenpeaks enthaltenden Plasmaproteom Profilspektren angepasst. Sämtliche Peakintensitäten wurden hinsichtlich ihrer Varianz zwischen den vier Zeitpunkten (Modell 1) und der Korrelation zwischen den aufeinanderfolgenden Proben individueller Patienten (Modell 2) ausgewertet.

Die in den bioinformatischen Modellen als signifikant ermittelten Proteinmassen werden gegenwärtig in Zusammenarbeit mit der Core Facility Massenspektrometrie/Proteomics (Prof. Dr. Andreas Pich) an der MHH weitergehend identifiziert. Anschließend erfolgt die Validierung der Daten mittels grundlegender Verfahren wie Western Blotting und ELISA. Weitere Plasmaproben von kindlichen ALL Patienten wurden gesammelt und können zur Bestätigung der signifikanten Biomarker eingesetzt werden.

Ausblick: Eine Identifizierung der 66 den Therapieverlauf anzeigenden Protein- oder Peptidmarker, sowie insbesondere der 16 nach Therapie persistent hoch- oder herunterregulierten Proteomkomponenten wird gegenwärtig durchgeführt. Die Validierung ausgewählter Proteine mit immunometrischen Verfahren anhand eines unabhängigen Plasmaprobenkollektivs folgt. Die neu entwickelten Verfahrensabläufe zur Analyse des Plasmaproteoms können auch im Rahmen der Untersuchung anderer Körperflüssigkeiten wie Liquor oder BALF eingesetzt werden. Entscheidend ist dabei, dass ein enger Kontakt zur Klinik besteht, um durch die Einbeziehung klinischer Daten die Ergebnisse der massenspektrometrischen und bioinformatischen Analysen zu validieren. Langfristig können die identifizierten Biomarker zu einem verbesserten Therapiemanagement und auch zu einem tieferen Verständnis des Pathomechanismus der Glucocorticoidresistenz eingesetzt werden.

1. Lauten M, Schrauder A, Kardinal C, Harbott J, Welte K, Schlegelberger B, Schrappe M, von Neuhoff N. Unsupervised proteome analysis of human leukaemia cells identifies the Valosin-containing protein as a putative marker for glucocorticoid resistance. Leukemia. 2006;20(5):820-826.

■ Projektleitung: von Neuhoff, Nils (Dr. rer. nat.), Oumeraci, Tonio; Kooperationspartner: Pich, Andreas (Prof. Dr.), Core Facility Massenspektrometrie/Proteomics/MHH; Schrappe, Martin (Prof. Dr.), Universitätskinderklinik, Kiel; Eils, Roland (Prof. Dr.), Abt. Theoretische Bioinformatik, DKFZ, Heidelberg; Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

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.), Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.), 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 (PD Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Conventional and molecular karyotyping of leukemia in bmfs

■ Projektleitung: Steinemann, Doris (PD Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Skokowa, Julia (PD Dr. med.), Welte, Karl (Prof. Dr.), Kinderheilkunde, Niedersachsenprofessur für Molekulare Hämatopoese; Förderung: BMBF

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; Förderung: Deutsche Krebshilfe

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 (PD 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 (PD Dr. rer. nat.)

Untersuchungen zur genetischen Instabilität nach BRCA1 knock-down an humanen Brustdrüsenepithelzellen

■ Projektleitung: Gadzicki, Dorothea (Dr. med. PhD), Focken, Tim; Kooperationspartner: Schambach, Axel (Dr. med. PhD), Exp. 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 α and its role in leukemogenesis

■ Projektleitung: Ripperger, Tim (Dr. med.), Steinemann, Doris (PD Dr. rer. nat.), Manukjan, Georgi (M.Sc.); Kooperationspartner: Gaestel, Matthias (Prof. Dr.) Physiol. 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 (PD Dr. med.), Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.), Lange, Kathrin (Dr. rer. nat., Dipl.-Biochem.); Kooperationspartner: Schambach, Axel (Dr. med. PhD), Rebirth JRG Hämatopoetische Zelltherapie, Exp. 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 (Dr. rer. nat., Dipl.-Biochem.); 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, Kartsonaki C, Sinilnikova OM, Soucy P, McGuffog L, Healey S, Lee A, Peterlongo P, Manoukian S, Peissel B, Zaffaroni D, Cattaneo E, Barile M, Pensotti V, Pasini B, Dolcetti R, Giannini G, Putignano AL, Varesco L, Radice P, Mai PL, Greene MH, Andrulis IL, Glendon G, Ozcelik H, Thomassen M, Gerdes AM, Kruse TA, Birk Jensen U, Crüger DG, Caligo MA, Laitman Y, Milgrom R, Kaufman B, Paluch-Shimon S, Friedman E, Loman N, Harbst K, Lindblom A, Arver B, Ehrencrona H, Melin B, SWE-BRCA, Nathanson KL, Domchek SM, Rebbeck T, Jakubowska A, Lubinski J, Gronwald J, Huzarski T, Byrski T, Cybulski C, Gorski B, Osorio A, Ramon y Cajal T, Fostira F, Andres R, Benitez J, Hamann U, Hogervorst FB, Rookus MA, Hooning MJ, Nelen MR, van der Luijt RB, van Os TA, van Asperen CJ, Devilee P, Meijers-Heijboer HE, Gomez Garcia EB, HEBON, Peock S, Cook M, Frost D, Platte R, Leyland J, Evans DG, Lalloo F, Eeles R, Izatt L, Adlard J, Davidson R, Eccles D, Ong KR, Cook J, Douglas F, Paterson J, Kennedy MJ, Miedzybrodzka Z, EMBRACE, Godwin A, Stoppa-Lyonnet D, Buecher B, Belotti M, Tirapo C, Mazoyer S, Barjhoux L, Lasset C, Leroux D, Faivre L, Bronner M, Prieur F, Nogues C, Rouleau E, Pujol P, Coupier I, Frenay M, CEMO Study Collaborators, Hopper JL, Daly MB, Terry MB, John EM, Buys SS, Yassin Y, Miron A, Goldgar D, Breast Cancer Family Registry, Singer CF, Tea MK, Pfeiler G, Dressler AC, Hansen TO, Jonson L, Ejlertsen B, Barkardottir RB, Kirchhoff T, Offit K, Piedmonte M, Rodriguez G, Small L, Boggess J, Blank S, Basil J, Azodi M, Toland AE, Montagna M, Tognazzo S, Agata S, Imyanitov E, Janavicius R, Lazaro C, Blanco I, Pharoah PD, Sucheston L, Karlan BY, Walsh CS, Olah E, Bozsik A, Teo SH, Seldon JL, Beattie MS, van Rensburg EJ, Sluiter MD, Diez O, Schmutzler RK, Wappenschmidt B, Engel C, Meindl A, Ruehl I, Varon-Mateeva R, Kast K, Deissler H, Niederacher D, Arnold N, Gadzicki D, Schönbuchner I, Caldes T, de la Hoya M, Nevanlinna

H, Aittomäki K, Dumont M, Chiquette J, Tischkowitz M, Chen X, Beesley J, Spurdle AB, kConFab investigators, Neuhausen SL, Chun Ding Y, Fredericksen Z, Wang X, Pankratz VS, Couch F, Simard J, Easton DF, Chenevix-Trench G, CIMBA. Common alleles at 6q25.1 and 1p11.2 are associated with breast cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Hum Mol Genet; 2011;20(16):3304-3321

Chen Q, Shi X, Rudolph C, Yu Y, Zhang D, Zhao X, Mai S, Wang G, Schlegelberger B, Shi Q. Recurrent trisomy and Robertsonian translocation of chromosome 14 in murine iPS cell lines. Chromosome Res; 2011;19(7):857-868

Chow KU, Kim SZ, von Neuhoff N, Schlegelberger B, Stilgenbauer S, Wunderle L, Cordes HJ, Bergmann L. Clinical efficacy of immunochemotherapy with fludarabine, epirubicin and rituximab in the treatment for chronic lymphocytic leukaemia and prolymphocytic leukaemia. Eur J Haematol; 2011;87(5):426-433

Cox DG, Simard J, Sinnett D, Hamdi Y, Soucy P, Ouimet M, Barjhoux L, Verny-Pierre C, McGuffog L, Healey S, Szabo C, Greene MH, Mai PL, Andrulis IL, Ontario Cancer Genetics Network, Thomassen M, Gerdes AM, Caligo MA, Friedman E, Laitman Y, Kaufman B, Paluch SS, Borg A, Karlsson P, Askmalm MS, Bustinza GB, SWE-BRCA Collaborators, Nathanson KL, Domchek SM, Rebbeck TR, Benitez J, Hamann U, Rookus MA, van den Ouweland AM, Ausems MG, Aalfs CM, van Asperen CJ, Devilee P, Gille HJ, HEBON, EMBRACE, Peock S, Frost D, Evans DG, Eeles R, Izatt L, Adlard J, Paterson J, Eason J, Godwin AK, Remon MA, Moncoutier V, Gauthier-Villars M, Lasset C, Giraud S, Hardouin A, Berthet P, Sobol H, Eisinger F, Bressac de Paillerets B, Caron O, Delnatte C, GEMO Study Collaborators, Goldgar D, Miron A, Ozcelik H, Buys S, Southey MC, Terry MB, Breast Cancer Family Registry, Singer CF, Dressler AC, Tea MK, Hansen TV, Johannsson O, Piedmonte M, Rodriguez GC, Basil JB, Blank S, Toland AE, Montagna M, Isaacs C, Blanco I, Gayther SA, Moysich KB, Schmutzler RK, Wappenschmidt B, Engel C, Meindl A, Ditsch N, Arnold N, Niederacher D, Sutter C, Gadzicki D, Fiebig B, Caldes T, Laframboise R, Nevanlinna H, Chen X, Beesley J, Spurdle AB, Neuhausen SL, Ding YC, Couch FJ, Wang X, Peterlongo P, Manoukian S, Bernard L, Radice P, Easton DF, Chenevix-Trench G, Antoniou AC, Stoppa-Lyonnet D, Mazoyer S, Sinilnikova OM, Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. Common variants of the BRCA1 wild-type allele modify the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. Hum Mol Genet; 2011;20(23):4732-4747

Damm F, Bunke T, Thol F, Markus B, Wagner K, Gohring G, Schlegelberger B, Heil G, Reuter CW, Pullmann K, Schlenk RF, Dohner K, Heuser M, Krauter J, Dohner H, Ganser A, Morgan MA. Prognostic implications and molecular associations of NADH dehydrogenase subunit 4 (ND4) mutations in acute myeloid leukemia. Leukemia; 2012;26(2):289-295

Damm F, Oberacker T, Thol F, Surdziel E, Wagner K, Chaturvedi A, Morgan M, Bomm K, Göhring G, Lübbert M, Kanz L, Fiedler W, Schlegelberger B, Heil G, Schlenk RF, Döhner K, Döhner H, Krauter J, Ganser A, Heuser M. Prognostic Importance of Histone Methyltransferase MLL5 Expression in Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol; 2011;29(6):682-689

Damm F, Thol F, Kosmider O, Kade S, Loffeld P, Dreyfus F, Stamatoullas-Bastard A, Tanguy-Schmidt A, Beyne-Rauzy O, de Botton S, Guerci-Bresler A, Göhring G, Schlegelberger B, Ganser A, Bernard OA, Fontenay M, Heuser M. SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes: clinical associations and prognostic implications. Leukemia; 2011;DOI: 10.1038/leu.2011.321

Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, Müller MC, Hanfstein B, Haferlach C, Göhring G, Schlegelberger B, Jotterand M, Reiter A, Jung-Munkwitz S, Proetel U, Schwaab J, Hofmann WK, Schubert J, Einsele H, Ho AD, Falge C, Kanz L, Neubauer A, Kneba M, Stegelmann F, Pfreundschuh M, Waller CF, Spiekermann K, Baerlocher GM, Lauseker M, Pfirrmann M, Hasford J, Saussele S, Hehlmann R. Impact of ACA at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation from 1151 patients of the randomized CML Study IV. Blood; 2011;118(26):6760-6768

Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, Muus P, Te Boekhorst P, Sanz G, Del Canizo C, Guerci-Bresler A, Nilsson L, Platzbecker U, Lubbert M, Quesnel B, Cazzola M, Ganser A, Bowen D, Schlegelberger B, Aul C, Knight R, Francis J, Fu T, Hellstrom-Lindberg E, for the MDS-004 Lenalidomide del5q Study Group. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. Blood; 2011;118(14):3765-3776

Focken T, Steinemann D, Skawran B, Hofmann W, Ahrens P, Arnold N, Kroll P, Kreipe H, Schlegelberger B, Gadzicki D. Human BRCA1-Associated Breast Cancer: No Increase in Numerical Chromosomal Instability Compared to Sporadic Tumors. Cytogenet Genome Res; 2011;135(2):84-92

Gadzicki D, Evans D, Harris H, Julian-Reynier C, Nippert I, Schmidtke J, Tibben A, van Asperen C, Schlegelberger B. Genetic testing for familial/hereditary breast cancer - comparison of guidelines and recommendations from the UK, France, the Netherlands and Germany. J Community Genet; 2011;2(2):53-69

Gaidzik VI, Bullinger L, Schlenk RF, Zimmermann AS, Rock J, Paschka P, Corbacioglu A, Krauter J, Schlegelberger B, Ganser A, Spath D, Kundgen A, Schmidt-Wolf IG, Gotze K, Nachbaur D, Pfreundschuh M, Horst HA, Dohner H, Dohner K. RUNX1 mutations in acute myeloid leukemia: results from a comprehensive genetic and clinical analysis from the AML study group. J Clin Oncol; 2011;29(10):1364-1372

Galla M, Schambach A, Falk CS, Maetzig T, Kuehle J, Lange K, Zychlinski D, Heinz N, Brugman MH, Göhring G, Izsvak Z, Ivics Z, Baum C. Avoiding cytotoxicity of transposases by dose-controlled mRNA delivery. Nucleic Acids Res; 2011;39(16):7147-7160

Göhring G, Giagounidis A, Büsche G, Hofmann W, Kreipe HH, Fenaux P, Hellström-Lindberg E, Schlegelberger B. Cytogenetic follow-up by karyotyping and fluorescence in situ hybridization: implications for monitoring patients with myelodysplastic syndrome and deletion 5q treated with lenalidomide. Haematologica; 2011;96(2):319-322

Göhring G, Lange K, Hofmann W, Nielsen KV, Hellstrom-Lindberg E, Roy L, Morgan M, Kreipe H, Busche G, Giagounidis A, Schlegelberger B. Telomere shortening, clonal evolution and disease progression in myelodysplastic syndrome patients with 5q deletion treated with lenalidomide. Leukemia; 2012;26(2):356-358

Harris H, Nippert I, Julian-Reynier C, Schmidtke J, van Asperen C, Gadzicki D, Tibben A, Evans DG. Familial breast cancer: is it time to move from a reactive to a proactive role? Fam Cancer; 2011;10(3):501-503

Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, Leitner A, Muller MC, Pletsch N, Proetel U, Haferlach C, Schlegelberger B, Balleisen L, Hanel M, Pfirrmann M, Krause SW, Nerl C, Pralle H, Gratwohl A, Hossfeld DK, Hasford J, Hochhaus A, Saussele S. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon-alpha in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. J Clin Oncol; 2011;29(12):1634-1642

Heyn H, Engelmann M, Schreek S, Ahrens P, Lehmann U, Kreipe H, Schlegelberger B, Beger C. MicroRNA miR-335 is crucial for the BRCA1 regulatory cascade in breast cancer development. Int J Cancer; 2011;129(12):2797-2806

Heyn H, Schreek S, Buurman R, Focken T, Schlegelberger B, Beger C. MicroRNA miR-548d Is a Superior Regulator in Pancreatic Cancer. Pancreas; 2011;DOI: 10.1097/MPA.0b013e318224b701

Hussein K, Horny HP, Büsche G, Görner M, Göhring G, Kreipe H, Bock O. Systemic mastocytosis (SM) with associated BCR-ABL-positive myelogenous leukaemia (SM-AHNMD): evidence that mast cells do not belong to the leukaemic clone. Leukemia; 2011;25(6):1050-1053

Jädersten M, Saft L, Smith A, Kulasekararaj A, Pomplun S, Göhring G, Hedlund A, Hast R, Schlegelberger B, Porwit A, Hellstrom-Lindberg E, Mufti GJ. TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del(5q) predict disease progression. J Clin Oncol; 2011;29(15):1971-1979

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, German-Austrian AMLSG. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. Blood; 2011;117(7):2137-2145

Krönke J, Schlenk RF, Jensen KO, Tschürtz F, Corbacioglu A, Gaidzik VI, Paschka P, Onken S, Eiwen K, Habdank M, Spath D, Lübbert M, Wattad M, Kindler T, Salih HR, Held G, Nachbaur D, von Lilienfeld-Toal M, Germing U, Haase D, Mergenthaler HG, Krauter J, Ganser A, Göhring G, Schlegelberger B, Döhner H, Döhner K. Monitoring of minimal residual disease in NPM1-mutated acute myeloid leukemia: a study from the German-Austrian acute myeloid leukemia study group. J Clin Oncol; 2011;29(19):2709-2716

Lange C, Brunswig-Spickenheier B, Cappallo-Obermann H, Eggert K, Gehling UM, Rudolph C, Schlegelberger B, Cornils K, Zustin J, Spiess AN, Zander AR. Radiation rescue: mesenchymal stromal cells protect from lethal irradiation. PLoS One; 2011;6(1):e14486

Malaise M, Neumeier M, Botteron C, Döhner K, Reinhardt D, Schlegelberger B, Göhring G, Gruhn B, Debatin KM, Corbacioglu S. Stable and reproducible engraftment of primary adult and pediatric acute myeloid leukemia in NSG mice. Leukemia; 2011;25(10):1635-1639

Northrup E, Eisenblatter R, Glage S, Rudolph C, Dorsch M, Schlegelberger B, Hedrich HJ, Zschemisch NH. Loss of Dnd1 facilitates the cultivation of genital ridge-derived rat embryonic germ cells. Exp Cell Res; 2011;317(13):1885-1894

Osiak A, Radecke F, Guhl E, Radecke S, Dannemann N, Lütge F, Glage S, Rudolph C, Cantz T, Schwarz K, Heilbronn R, Cathomen T. Selection-independent generation of gene knockout mouse embryonic stem cells using zinc-finger nucleases. PLoS One; 2011;6(12):e28911

Otto N, Manukjan G, Göhring G, Hofmann W, Scherer R, Luna JC, Lehmann U, Ganser A, Welte K, Schlegelberger B, Steinemann D. ICSBP promoter methylation in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. Leukemia; 2011;25(7):1202-1207

Oumeraci T, Schmidt B, Wolf T, Zapatka M, Pich A, Brors B, Eils R, Fleischhacker M, Schlegelberger B, von Neuhoff N. Bronchoalveolar lavage fluid of lung cancer patients: mapping the uncharted waters using proteomics technology. Lung Cancer; 2011;72(1):136-138

Ripperger T, Tauscher M, Haase D, Griesinger F, Schlegelberger B, Steinemann D. Managing individuals with propensity to myeloid malignancies due to germline RUNX1 deficiency. Haematologica; 2011;96(12):1892-1894

Ripperger T, Tauscher M, Praulich I, Pabst B, Teigler-Schlegel A, Yeoh A, Gohring G, Schlegelberger B, Flotho C, Niemeyer CM, Steinemann D. Constitutional trisomy 8p11.21-q11.21 mosaicism: a germline alteration predisposing to myeloid leukaemia. Br J Haematol; 2011;155(2):209-217

Rudolph C. Jenseits der Gene. forschung; 2011;36(S1):8-13

Thol F, Damm F, Ludeking A, Winschel C, Wagner K, Morgan M, Yun H, Göhring G, Schlegelberger B, Hoelzer D, Lubbert M, Kanz L, Fiedler W, Kirchner H, Heil G, Krauter J, Ganser A, Heuser M. Incidence and prognostic influence of DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol; 2011;29(21):2889-2896

Thol F, Friesen I, Damm F, Yun H, Weissinger EM, Krauter J, Wagner K, Chaturvedi A, Sharma A, Wichmann M, Göhring G, Schumann C, Bug G, Ottmann O, Hofmann WK, Schlegelberger B, Heuser M, Ganser A. Prognostic significance of ASXL1 mutations in patients with myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol; 2011;29(18):2499-2506

von Neuhoff N, Hartmann P, Souquet M, Reinhardt D. Genexpressionsprofiling in einzelnen Leukämiezellen. Laborwelt; 2011;12(4):16

Wagner K, Damm F, Thol F, Göhring G, Görlich K, Heuser M, Schäfer I, Schlegelberger B, Heil G, Ganser A, Krauter J. FLT3-internal tandem duplication and age are the major prognostic factors in patients with relapsed acute myeloid leukemia with

normal karyotype. Haematologica; 2011;96(5):681-686

Wilkens L, Jaggi R, Hammer C, Inderbitzin D, Giger O, von Neuhoff N. The homeobox gene HLXB9 is upregulated in a morphological subset of poorly differentiated hepatocellular carcinoma. Virchows Arch; 2011;458(6):697-708

Wolf T, Oumeraci T, Gottlieb J, Pich A, Brors B, Eils R, Haverich A, Schlegelberger B, Welte T, Zapatka M, von Neuhoff N. Proteomic Bronchiolitis Obliterans Syndrome Risk Monitoring in Lung Transplant Recipients. Transplantation; 2011;92(4):477-485

Wu G, Liu N, Rittelmeyer I, Sharma AD, Sgodda M, Zaehres H, Bleidissel M, Greber B, Gentile L, Han DW, Rudolph C, Steinemann D, Schambach A, Ott M, Scholer HR, Cantz T. Generation of Healthy Mice from Gene-Corrected Disease-Specific Induced Pluripotent Stem Cells. PLoS Biol; 2011;9(7):e1001099

Übersichtsarbeiten

Baum C, Modlich U, Göhring G, Schlegelberger B. Concise review: managing genotoxicity in the therapeutic modification of stem cells. Stem Cells; 2011;29(10):1479-1484

Göhring G, Schlegelberger B. Die Bedeutung der tumorzytogenetischen Diagnostik im klinischen Alltag. TumorDiagnostik und Therapie; 2011;32(SUPPL. 2):S62-S65

Kreipe H, Hussein K, Göhring G, Schlegelberger B. Progression of myeloproliferative neoplasms to myelofibrosis and acute leukaemia. J Hematopathol; 2011;4(2):61-68

Schlegelberger B, Göhring G, Thol F, Heuser M. Update on cytogenetic and molecular changes in myelodysplastic syndromes (MDS). Leuk Lymphoma; 2011;DOI: 10.3109/10428194.2011.618235

Buchbeiträge, Monografien

Beger C, Schlegelberger B. Weichgewebesarkome im Rahmen genetischer Syndrome (Kapitel 4). In: Schlag Peter M[Hrsg.]: Weichgewebetumoren: interdisziplinäres Vorgehen; mit 55 Tabellen. 1. Aufl.Heidelberg;New York: Springer Medizin, 2011. S. 37-42

Gadzicki D. Der Stand des genetischen Möglichen und die Rolle der genetischen Beratung - jetzt und in Zukunft. In: Moos Thorsten, Niewöhner Jörg, Tanner Klaus[Hrsg.]: Genetisches Wissen: Formationen und Übersetzungen zwischen Wissenschaft und Gesellschaft. St. Ingbert: Röhrig, 2011. S. 47-68 (Wissen - Kultur - Kommunikation)

Göhring G, Hellström-Lindberg E, Schlegelberger B. Myelodysplastic Syndromes (Chapter 9). In: Stilgenbauer Stephan, Döhner Hartmut[Hrsg.]: Molecular diagnostics in hematological oncology. 2. Aufl.Bremen u.a.: UNI-MED-Verl, 2011. S. 129-139 (UNI-MED Science)

von Neuhoff N. Next generation sequencing (NGS). Pro und Contra einer neuen Technologie im Spiegel einer sich wandelnden Gesellschaft. In: Moos Thorsten, Niewöhner Jörg, Tanner Klaus[Hrsg.]: Genetisches Wissen: Formationen und Übersetzungen zwischen Wissenschaft und Gesellschaft. St. Ingbert: Röhrig, 2011. S. 31-46 (Wissen - Kultur - Kommunikation)

Abstracts

2011 wurden 43 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Göhring, Gudrun (PD Dr. med.): Einfluss chromosomaler Instabilität auf die maligne Transformation hämatopoetischer Stammzellen am Beispiel des Myelodysplastischen Sysndroms.

Steinemann, Doris (PD Dr. rer. nat.): Die Bedeutung von genomischen Kopienzahlveränderungen in malignen Neoplasien.

Promotionen

Buurman, Reena (Dr. rer. nat.): Funktionelle Konsequenzen der durch Histondeacetylierung induzierten Alteration der microRNA Expression beim hepatozellulären Karzinom.

Hertz, Sabine Gabriele Claudia Doris (Dr. med.): Kombinierte molekularzytogenetische Analyse chromosomaler Aberrationen hepatozellulärer Karzinome.

Junk, Stefanie Verena (Dr. rer. nat.): Charakterisierung der Glucocorticoid-induzierten Zellantwort humaner ALL-Zelllinien nach zusätzlicher Modulation des Ubiquitin-Proteasom-Signalweges zur Überwindung der Glucocorticoid-Resistenz.

Kuhlmann, Beate (Dr. rer. nat.): Suv39h1-Defizienz verhindert c-myc-induzierte chromosomale Instabilität.

Wolf, Susanne (Dr. rer. nat.): Synergism of ectopic oncogene expression and Suv39h1 deficiency in leukemogenesis.

Diplome

Stalke, Amelie (Dipl.-Biochem.): Untersuchungen der Expression des Gens ATP7B in den Lebern Morbus Wilson erkrankter Kinder.

Trittel, Stephanie (Dipl.-Biochem.): Untersuchungen zur Glucocorticoidresistenz leukämischer Tumorzellen.

Bachelor

Hoodgarzadeh, Mahrrouz (B.Sc. Biologie): Einfluss der Histondeacetylierung auf die microRNA-129 Expression und deren potentiellen Targets DDX3 und HMGB1 im hepatozellulären Karzinom.

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..

Steinemann, Doris (PD Dr. rer. nat.): Die Bedeutung von genomischen Kopienzahlveränderungen in malignen Neoplasien. Habilitationsfördermittel der MHH.

Wissenschaftspreise

Steinemann, Doris (PD Dr. rer. nat): Wu G, Liu N, Rittelmeyer I, Sharma AD, Sgodda M, Zaehres H, Bleidissel M, Greber B, Gentile L, Han DW, Rudolph C, Steinemann D, Schambach A, Ott M, Schöler HR, Cantz T. Generation of healthy mice from gene-corrected disease-specific induced pluripotent stem cells. PLoS Biol. 2011;9:e1001099. PRO SCIENTIA-Förderpreis der Eckart-Buddecke-Stiftung.

Göhring, Gudrun (PD Dr. med.): T/C FISH and quantitative PCR for telomere length measurement as a new diagnostic tool in myeloid neoplasia and dyskeratosis congenita. Göhring G, Lange K, Schienke A, Andersen MK, Hofmann W, Schlegelberger B. Best Poster Prize at the 43rd Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), 26-30 October 2011, Auckland, New Zealand.

Ripperger, Tim (Dr. med.): Gain of the centromeric region of chromosome 8, a new germline alteration in juvenile myelomonocytic leukemia (JMML). Ripperger T, Tauscher M, Praulich I, Pabst B, Teigler-Schlegel A, Schlegelberger B, Niemeyer CM, Flotho C, Steinemann D. Posterpreis des Jahres 2011, Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GFH).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr. med.): Mitglied des Beirats und des Fachausschusses „Klinische Forschung und Klinik-nahe Grundlagenforschung" der Deutschen Krebshilfe; 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 Kongresskomitee der Gesellschaft für Humangenetik, European Hematology Association, und Mildred Scheel Cancer Conference; Gutachter für die Fachzeitschriften: Annals of Hematology (Advisory Board), Blood, Cancer Genetics, Clinical Genetics, European Journal of Haematology, Genes Chromosomes Cancer, Haematologica (Associate Editor), Human Mutation, International Journal of Cancer, Journal of Clinical Oncology, Leukemia, Leukemia Research, Der Onkologe (Beirat), Medizinische Genetik, 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). Gutachter für Abstracts der European Hematology Association.

Göhring, Gudrun (PD Dr. med.): Gutachter für die Fachzeitschriften: Annals of Hematology, Haematologica, Leukemia, Leukemia Research.

Steinemann, Doris (PD Dr. rer. nat.): Gutachter für die Fachzeitschriften: BMC Cancer, Haematologica, Human Genetics, International Journal of Cancer, Journal of Pathology.

Institut für Arbeitsmedizin

Direktor: Prof. Dr. Renate Wrbitzky

Tel.: 0511/532-9301 • 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- und Luftmessverfahren zur Etablierung bzw. Überwachung arbeitsmedizinischer Grenzwerte. Besondere Schwerpunkte sind die Bestimmung von Proteinaddukten krebserzeugender Stoffe als Langzeit-Dosismarker sowie die Untersuchung neurotoxischer Organophosphate. Weiterhin werden aktuelle arbeitsmedizinisch-klinische Fragestellungen bearbeitet, z.B. zum Schnittstellenmanagement zwischen Arbeits- und Rehabilitationsmedizin und zur Gesunderhaltung von Mitarbeitern vor dem Hintergrund des demographischen Wandels in der Arbeitswelt.

Forschungsprojekte

Untersuchungen zur Berylliumexposition in Verkehrsflugzeugen

Einleitung

Die potentielle Gesundheitsgefährdung von Flugpersonal und Passagieren in Verkehrsflugzeugen ist aktuell Gegenstand arbeitsmedizinischer, politischer und öffentlicher Diskussionen Nachdem zunächst der Begriff „Aerotoxisches Syndrom", ein Beschwerdebild, dessen Ursache in einer Exposition gegenüber Trikresylphosphaten vermutet wird, geprägt wurde, ist 2010 die Bezeichnung „sick aeroplane syndrom" eingeführt worden Hierunter werden von den Autoren unterschiedliche Krankheitsbilder verstanden, die auf physikalische, biologische und chemische Noxen in Flugzeugen zurückzuführen seien. In diesem Zusammenhang wird auch eine Exposition gegenüber Beryllium (Be) vermutet, da dieses Leichtmetall im Flugzeugbau Verwendung findet.

Untersuchungen der Innenraumluft von Flugzeugen hinsichtlich Beryllium wurden in der wissenschaftlichen Literatur bislang nicht publiziert. Insgesamt liegen wenige Erkenntnisse über die Luftkonzentration an Beryllium in Innenräumen vor. Auch hinsichtlich beruflicher Expositionen gegenüber Be sind auf nationaler Ebene nur wenige Daten veröffentlicht worden

Beryllium (Be), CAS-Nr.: 7440-41-7, zählt zu den Leichtmetallen der Erdalkaligruppe des Periodensystems. Das sehr harte und spröde Metall mit der Ordnungszahl 4 und einer Atommasse von 9,012 u wird vorwiegend in Form von Legierungen, u. a. in der Luft- und Raumfahrttechnik verwendet. Funkenfrei Werkzeuge, die insbesondere in explosionsgefährlichen Arbeitsbereichen eingesetzt werden, enthalten Kupfer-Beryllium-Legierungen. Metallisches Beryllium kommt im Wesentlichen in der Röntgen- und Kerntechnik zur Anwendung.

Beryllium und seine anorganischen Verbindungen sind als sehr giftig und beim Menschen als krebserzeugend (K 1) eingestuft. Als nicht maligne Erkrankung durch akute und chronische Exposition gegenüber Be ist vor allem die Berylliose zu nennen. Die American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) führt in ihrer aktuellen Liste (2011) einen Luftgrenzwert (TLV) von 50 ng/m³ für Beryllium. Ein nationaler Luftgrenzwert (TRGS 900, MAK-Werte-Liste der DFG) liegt gegenwärtig nicht vor.

Ziel der Studie

Ziel dieser Arbeit war es, durch Luftmessungen während verschiedener Flugphasen eines Verkehrsflugzeuges quantitative Erkenntnisse über den Eintrag bzw. die Verteilung von Beryllium in die Flugzeugkabine durch das Lüftungssystem zu erhalten. Der Optimierung der Probenahme durch die Konstruktion entsprechender Halterungs- und Befestigungssysteme, insbesondere der vibrationsgedämpften Filterpositionierung, wurde besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Im Rahmen der Analytik wurde ein Mirowellenaufschlussverfahren mit anschließender Untersuchung der Proben mittels Atomabsorptionsspektrometrie (Graphitrohr-AAS) entwickelt und validiert.

Methoden

Zunächst wurden die Probenahmebedingungen in einem am Boden stehenden Flugzeug getestet. Die Auswahl der Messpunkte orientierte sich zum Einen an den lüftungstechnischen Voraussetzungen und zum anderen an sicherheitsrelevanten Fragen. Das Cockpit des untersuchten Flugzeugtyps wird nach Turbinenstart ausschließlich über die linke Turbine direkt mit 100 % Frischluft versorgt. Der restliche Innenraum wird von beiden Turbinen über sogenannte Packs und das Mixmanifold (Mischeinheit) belüftet. Die Kabinenluft wird anschließend über einen Partikelfilter (HEPA-Filter) geleitet und mit einem Anteil von ca. 40 bis 60 % als sogenannte recycled air wieder in die Kabine geleitet. Bei abgeschaltete Turbinen erfolgt die Luftversorgung entweder über das Hilfstriebwerk (apu = auxillary pressure unit) oder gegebenenfalls über die sogenannte ground air, die flughafenseitig zur Verfügung gestellt wird. Vor und während eines Pilotentrainings mit 50 direkt aufeinanderfolgenden Start- und Landevorgängen wurden im Cockpit und im Küchenbereich des Flugzeugs mit durchflussstabilen Pumpen (600 L/h) Luftproben auf Mischcellulosefiltern Durchmesser: 37 mm, Porenweite 0,8 µm) über Zeiträume von 1 bis 6 h gesammelt. Die beaufschlagten Filter wurden mit einem Gemisch aus 2 Vol.-Teilen Salpetersäure (65 %) und 1 Teil Salzsäure (25 %) in einer Mikrowelle bei 200 °C unter Druck aufgeschlossen. Die klaren Lösungen wurden mittels Graphitrohr-Atomabsorptionsspektrometrie (GF-AAS) analysiert. Die Quantifizierung erfolgte gegen eine externe Kalibrierung (Siehe Abbildung 1).

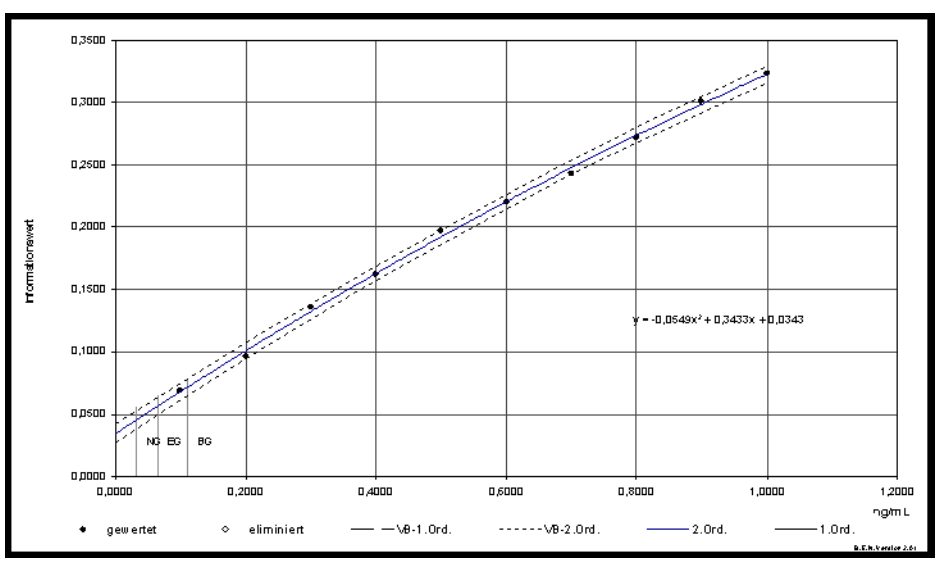


Abb. 1: Beryllium-Kalibrierung 0,1 bis 1,0 ng/mL

Ergebnisse

In den untersuchten Proben wurde kein Beryllium nachgewiesen. Dabei wurden verschiedene Betriebszustände des Flugzeugs betrachtet. Aufgrund der damit verbundenen unterschiedlichen Probenahmezeiten lagen die Nachweisgrenzen

je nach Probenvolumen zwischen 0,12 und 2 ng/m³. Damit liegen die Nachweisgrenzen im Bereich typischer Außenluftkonzentrationen des Berylliums (urban air USA: <0.1 to 6.7 ng/m³, Gütersloh 1995: Durchschnitt 0,012, max. 0,4 ng/m³).

Die im Rahmen der Methodenoptimierung durchgeführten vergleichenden Untersuchungen verschiedener Aufschlussverfahren zeigten, dass der Berylliumgehalt in den Luftproben mit dem beschriebenen Säureaufschluss quantitativ erfasst wurde.

Diskussion

Die Luftmessungen wurden in verschiedenen Betriebszuständen des Flugzeugs durchgeführt. Zunächst wurde lediglich der Turbinenstart am Boden messtechnisch betrachtet. Darauf folgte die Untersuchung eines Kurzstreckenfluges. Danach wurde unter erheblicher technischer Beanspruchung des Fluggerätes das Pilotentraining während 50 Start- und Landevorgängen erfasst. In keiner der Situationen wurde Beryllium nachgewiesen, so dass ein Berylliumeintrag in die Kabinenluft dieses Flugzeuges ausgeschlossen werden konnte. Untersuchungen weiterer Flugzeuge folgen, um die Datenlage zu erweitern.

■ Projektleitung: Renate Wrbitzky (Prof. Dr. med.), Mitarbeiter: Wolfgang Rosenberger; Förderung: Industrie

Weitere Forschungsprojekte

Demografiemanagement in Klein- und Mittelunternehmen der Region: Innovationsplattform für alter(n) srelevantes Wissen (InnovAging), Gesunderhaltung von Mitarbeitern vor dem Hintergrund des demographischen Wandels und der damit verbundenen verlängerten Lebensarbeitszeit

■ Projektleitung: Gesamtprojekt: von Mitschke-Collande, Peter (Prof. Dr. rer. pol.), Fischer, Gisela (Prof. Dr. med.), Institut für Arbeitsmedizin: Prof. Dr. med. Renate Wrbitzky; 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, Wirtschaftsklub 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)

Entwicklung von Analysenmethoden 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)

Exposition von Flugpersonal gegenüber phosphororganischen Verbindungen

■ Projektleitung: Wrbitzky; Renate (Prof. Dr. med); Mitarbeiter: Rosenberger, Wolfgang; Förderung: Industrie

Schnittstellenmanagement zwischen Arbeits- und Rehabilitationsmedizin zur Verbesserung von arbeitsplatzorientierten Rehabilitationen sowie der nachfolgenden Wiedereingliederung in die Arbeitswelt und Reduktion von Arbeitsunfähigkeitszeiten im Rahmen des Gesamtprojektes „JobReha" (Arbeitsplatzorientierte Rehabilitation)

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.), Schwarze, Monika (Dr. P.H.); Institut für Arbeitsmedizin: Wrbitzky, Renate (Prof. Dr. med.), Rebe, Thomas (Dr. med.); Kooperationspartner: Koordinierungsstelle Angewandte

Rehabilitationsforschung (KoReFo); Spallek, Michael (Dr. med.) - EUGT e.V., Klinik für Rehabilitationsmedizin; Förderung: Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover

Originalpublikationen

Korinth G, Schaller KH, Bader M, Bartsch R, Göen T, Rossbach B, Drexler H. Comparison of experimentally determined and mathematically predicted percutaneous penetration rates of chemicals. Arch Toxicol; 2012;86(3):423-430

Übersichtsarbeiten

Tschernitschek H, Geurtsen W, Wrbitzky R. Zahnärztliche Betreuung von Patienten mit Multiple Chemical Sensitivity (=MCS). DZZ; 2011;66(2):119-123

Tschernitschek H, Geurtsen W, Wrbitzky R. Zahnärztliche Betreuung von Patienten mit Multiple Chemical Sensitivity (=MCS). DZZ; 2011;66(12):913-917

Buchbeiträge, Monografien

Rebe T, Netz-Piepenbrink S, Rosenberger W, Wrbitzky R. Änderungen von Katecholaminausscheidungen im Urin von Motorradfahrern durch Erfahrung/Gewöhnung und sportliche Aktivitäten. In: Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, Triebig Gerhard[Hrsg.]: Dokumentation: 51. Wissenschaftliche Jahrestagung 09.-12. März 2011 in Heidelberg; Hauptthemen: Nanotechnologie als arbeitsmedizinische und umweltmedizinische Herausforderung. Aktuelle Entwicklungen zum Biomonitoring in der Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. Aachen: Geschäftsstelle der Dt. Ges. für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, 2011. S. 282-286

Rosenberger W, Müller JU, Wrbitzky R, Netz-Piepenbrink S, Bader M, Haisser J, Triebig G. Untersuchungen zur Validität von N-Methylenvalin als Biomarker einer Formaldehydexposition - Ergebnisse einer Expositionskammerstudie. In: Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, Triebig Gerhard[Hrsg.]: Dokumentation: 51. Wissenschaftliche Jahrestagung 09.-12. März 2011 in Heidelberg; Hauptthemen: Nanotechnologie als arbeitsmedizinische und umweltmedizinische Herausforderung. Aktuelle Entwicklungen zum Biomonitoring in der Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. Aachen: Geschäftsstelle der Dt. Ges. für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, 2011. S. 252-257

Rosenberger W, Wrbitzky R, Bader M. Untersuchung von Triaryl- und Trialkylphosphaten in filterdeponiertem Kabinenluftstaub eines Verkehrsflugzeugs. In: Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, Triebig Gerhard[Hrsg.]: Dokumentation: 51. Wissenschaftliche Jahrestagung 09.-12. März 2011 in Heidelberg; Hauptthemen: Nanotechnologie als arbeitsmedizinische und umweltmedizinische Herausforderung. Aktuelle Entwicklungen zum Biomonitoring in der Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. Aachen: Geschäftsstelle der Dt. Ges. für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, 2011. S. 437-442

Abstracts

2011 wurden 8 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

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, insbesondere des L-Arginin/Stickstoffmonoxid (NO)-Stoffwechsels, des oxidativen Stress und des Eicosanoid-Stoffwechsels. Kennzeichnend für den klinisch-pharmakologischen Forschungsansatz werden sämtliche Aspekte umfasst: von der biochemischen Grundlagenforschung und Analytik, der Exploration neuer Therapieansätze, bis hin zur Untersuchung zugelassener Medikamente bezüglich ihrer Wirkung auf o.g. Stoffwechselwege und Vorgänge.

Forschungsprojekte

Fettstoffwechsel

Untersuchungen zum Endocannabinoid-System

Einführung

Ein Schwerpunkt unserer Arbeit liegt in der Untersuchung des Endocannabinoid-Systems (ECS). Endocannabinoide sind Arachidonsäurederivate, die ubiquitär im Körper des Menschen gebildet werden und Cannabinoid-Rezeptoren aktivieren. Die Untersuchung des ECS wird unter anderem dadurch erschwert, dass die Analytik der lipophilen typischen Endocannabinoide Anandamid (AEA) und 2-Arachidonylglyzerol (2-AG) technisch schwierig und nicht weit verbreitet ist. Daher sind etliche Befunde in der Literatur mit Vorsicht zu interpretieren und widersprüchlich.

Endocannabinoid-Analytik

Basierend auf GC-MS/MS und LC-MS/MS wurden unter Mitarbeit von Alexander Zörner, der seine Dissertation über diese Arbeiten verfasst hat, eine sensitive und robuste Endocannabinoid-Messmethodik Im Labor für Biomarker und Arzneimittelanalytik entwickelt. Die Bestimmung von AEA und 2-AG im Blut, in der Leber, in Leukozyten und im Fettgewebe ist möglich. Weitere Arbeiten beschäftigen sich nun mit der Messung im Liquor unter der besonderen Fragestellung der Epilepsie. Da die lokale Bildung und Wirkung der Endocannabinoide von besonderer pathophysiologischer Bedeutung ist, haben wir außerdem die Messung mittels Mikrodialyse etabliert. Bei dieser Methode wird ein katheterähnlicher Schlauch in periphere Gewebe (Muskel, Fettgewebe, Haut) eingeführt und über eine semipermeable Membran am Ende des Katheters werden Moleküle des interstitiellen Raumes gesammelt. Diese Methode ist für kleinmolekulare Metabolite (Glukose, Laktat, Glyzerol) gut etabliert und wird von uns in verschiedenen klinischen Studien insbesondere in der Adipositasforschung eingesetzt. Die Sammlung der lipophilen Endocannabinoide stellt aber eine analytische Herausforderung dar, weil diese Moleküle an der semipermeablen Membran und im Katheterschlauchsystem kleben. Wir konnten den Einsatz von Cyclodextrin (ß-HPCD) für die Anwendung bei der Mikrodiayse im Menschen etablieren. Die Cyclodextrinmoleküle ermöglichen den Transport der lipohilen Endocannabinoide über die Kunststoffmembran und verbessern die Recovery erheblich, so dass nun mit dieser Methode lokale Endocannabinoid-Konzentrationen ohne Durchführung einer Biopsie gemessen werden können. Zusätzlich haben wir die Mikrodialyse in Richtung der Messung von Arzneimitteln entwickelt (Bsp.: Bestimmung der Gewebekonzentrationen von Aliskiren in Muskel und Fettgewebe) und kooperieren mit der Abteilung für Plastische Hand- und Wiederherstellungschirurgie bei der Untersuchung von

Lappenplastiken zur Deckung von Gewebedefekten. Zuletzt wurde im Rahmen der Masterarbeit von Christin Rakers im Studiengang Biomedizin eine LC-MS/MS-basierte Methode zur Messung des AEA-Abbaus durch die Fettsäureamidhydrolase (FAAH) etabliert, die nun ebenfalls in klinischen Studien ihre Anwendung findet.

Endocannabinoid bei Anästhesie, Schmerz und Entzündung

In Kooperation mit der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, der Neurochirurgie und der Interdisziplinären Schmerzambulanz haben wir in zwei Projekten die Regulation der Endocannabinoide untersucht. In der Allgemeinanästhesie werden die grundlegenden Verfahren der Gasnarkose und der totalintravenösen Anästhesie (TIVA) unterschieden. In der Literatur wurde behauptet, dass Propofol als wichtiger Bestandteil der TIVA zu einer Hemmung des Abbaus von AEA führt und dadurch einige der Narkoseeigenschaften von Propofol erklären kann. Wir konnten nun bei 56 Patienten während Wirbelsäulenoperation zeigen, dass die Endocannabinoide im Blut in den ersten 10 Minuten nach Narkoseeinleitung zwar abnehmen, dass aber die Wahl des Narkoseverfahrens hier keinerlei Einfluss hat. Weitere Analysen ergaben, dass Propofol weder in vivo noch in vitro als Inhibitor der FAHH im Blut wirkt. Auch wenn wir zentralnervöse Wirkungen auf die Endocannabinoide oder die Cannabinoid-Rezeptoren von Propofol nicht ausschließen können, ist es nach diesen Arbeiten sehr deutlich geworden, dass FAAH-Inhibition nicht zu den Wirkmechanismen von Propofol gehört. In einer Fall-Kontroll-Studie zum Thema Multisomatoforme Störungen konnten wir, wiederum entgegen der vorher vertretenen Meinung in der Literatur, klar zeigen, dass die Erhöhung von AEA bei den betroffenen Frauen nicht krankheitsspezifisch ist, sondern letztlich durch die begleitende Adipositas erklärt werden kann. Eine Erhöhung der Endocannabinoide scheidet daher unserer Meinung nach als Pathomechanismus für die Entstehung Multisomatoformer Störungen aus.

In Kooperation mit der klinischen Atemwegsforschung am ITEM konnten wir das ECS bei einer speziellen Entzündungsreaktion untersuchen, der in einem einzelnen Bronchialsegment ausgelösten allergischen Reaktion bei Patienten mit Asthma bronchiale. Im Vergleich zu Bronchialsegmenten, die nur mit Kochsalzlösung behandelt wurden, stieg in den mit allergenhaltigen Lösungen behandelten Bronchialsegmenten die Zahl der eosinophilen Granulozyten an und deren Zahl korrelierte mit dem Anstieg von AEA in der Bronchialflüssigkeit. In weiterführenden in vitro Experimenten konnten wir die Expression der wichtigsten ECS-Gene in eosinophilen Granulozyten und die Produktion von AEA durch diese Zellen beschreiben. Der Frage, ob es sich hier um eine deletäre oder eine schützende Reaktion handelt, werden wir weiter nachgehen.

Endocannabinoide bei Adipositas

Unsere Arbeitsgruppe gehörte zu den ersten, die das ECS bei Adipositas untersuchte. Wir konnten in mehreren Studien die Fehlregulation von ECS-Genen im Fettgewebe und den Anstieg der Endocannabinoide im Blut adipöser Patienten beschreiben. Auf der Suche nach den Mechanismen für die ECS-Fehlregulation untersuchten wir zunächst den Einfluss des Nahrungsfettgehalts, hier konnten wir einen Effekt zumindest von fettreichen Testmahlzeiten auf die postprandiale Regulation der Endocannabinoide nachweisen. In einem vom Kompetenznetz Adipositas geförderten neuen Projekt werden wir ab März 2012 die Rolle von Insulin bei der Regulation der Endocannabinoide detailliert untersuchen und hierbei adipöse Patienten vor und nach Gewichtsreduktion durch bariatrische Chirurgie in unsere Studie einschließen.

Adipokines as Drug Targets to Combat Adverse Effects of Excess Adipose Tissue (ADAPT)

■ Projektleiter: Engeli, Stefan (PD Dr. med. Dipl.-Biol.); Kooperation: Eckel, Jürgen (Prof., Düsseldorf, Koordinator des Gesamtprojekts), Arner, Peter (Prof., Stockholm), Langin, Dominique (Prof., Toulouse), Clément, Karine (Prof., Paris), Vladimir Stich (Prof., Prag), Michael Boschmann (Dr. med., Berlin); Förderung: EU, 7th Framework Programme (HEALTH-F2-2008-201100)

Determinanten und Korrelate der Gewichtszunahme nach erfolgreicher Gewichtsreduktion (Teilprojekt 2 im Verbund „Adipose Target“)

■ Projektleiter: Engeli, Stefan (PD Dr. med. Dipl.-Biol.); Kooperation: Blüher, Matthias (Prof., Leipzig, Koordinator des Gesamtprojekts), Boschmann, Michael (Dr. med., Berlin), Jochen Spranger (Prof., Berlin); Förderung: BMBF, Kompetenznetz ADIPOSITAS (01GI0830)

Evaluation der Mikrodialyse für metabolische und klinisch-pharmakolgische Fragestellungen

■ Projektleiter: Engeli, Stefan (PD Dr. med. Dipl.-Biol.); Kooperation: Jokuszies, Andreas (Dr. med.), Klinik für Plastische-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, MHH; Förderung: Humboldt-Stiftung

Adipokine production in heart failure and adipocyte lipolysis in cardiac cachexia

■ Projektleiter: Engeli, Stefan (PD Dr. med. Dipl.-Biol.), Jordan, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperation: SICA-HF Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure, ein europäisch-russisches Kooperationsprogramm (www.sica-hf.com); Förderung: Europäische Kommission, FP7, 241558

Einfluss von Aliskiren auf den Gewebestoffwechsel und die lokale Angiotensin II-Produktion in Fettgewebe und Skelettmuskel bei adipösen Hypertonikern

■ Projektleiter: Engeli, Stefan (PD Dr. med. Dipl.-Biol.), Jordan, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperation: Nussberger (Prof., Lausanne), Danser (Prof., Rotterdam); Förderung: Novartis Pharma

■ Projektleitung: Engeli, Stefan (PD Dr. med. Dipl.-Biol.); Kooperationspartner: s. Text; Förderung: BMBF, Kompetenznetz ADIPOSITAS (01GI0830)

Weitere Forschungsprojekte

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; Menne, Jan (PD Dr. med.), Schmidt, Bernhard Magnus Wilhelm (PD Dr. med.), Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, MHH

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

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

Influences of stroke location on sympathetic nervous system activity

■ Projektleitung: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.), Tank, Jens (Prof. 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

Sympathikusaktivität bei Patienten mit Depression - Einflüsse von Psychotherapie und medikamentöser Therapie

■ Projektleitung: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.), Tank, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, MHH

Sympathikusaktivität und Kreislaufreflexe bei Patienten nach mit implantierten Herzunterstützungssystem im Vergleich zu gesunden Probanden

■ Projektleitung: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.), Tank, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Martin Strüber, (Prof. Dr. med.), Bara (PD Dr. med.), Malehsa (Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, MHH

Blood pressure lowering mechanisms of SGLT2 inhibition in patients with type 2 diabetes mellitus

■ Projektleitung: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.), Tank, Jens (Prof. 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

Monitoring von hämodynamischen Parametern und kardiovaskulärer Regulation für eine verbesserte Gesundheitskontrolle der Kosmonauten an Bord der Internationalen Raumstation (ISS)

■ Projektleitung: Tank, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Roman M. Baevsky (Prof. Dr. med.), IBMP, Moskau, Rußland; Förderung: BMBF

3D-Ballistocardiography in Microgravity

■ Projektleitung: Tank, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: P.-F. Migeotte, N. Pattyn, X. Neyt, Royal Military Academy, Electrical Engineering Dpt., Signal and Image Centre, Brussels, Belgium, Vrij Universiteit Brussel, Dept. of Biological Psychology, Brussels, Belgium; R.M. Baevsky, I. Funtova, IBMP, Moskau, Rußland; M. 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.), Department of Medicine, Division of Clinical Pharmacology, Vanderbilt University School of Medicine, U.S.A.; Förderung: European Space Agency, AO-ILSRA-2009

Neue nicht invasive Techniken zur Untersuchung neutrophiler Atemwegsentzündung an einem Feinstaub-Ozon-Expositionsmodell

■ Projektleitung: Tank, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hohlfeld, Jens (Prof. Dr. med.), Fraunhofer Institut für Klinische Atemwegsforschung, Hannover

Autonome kardiovaskuläre Regulation bei transgenen Mäusen die humanes alpha-Synuclein in Oligodendrozyten überexprimieren

■ Projektleitung: Tank, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: DaCosta-Goncalves, Andrey (Dr. med.), Max Delbrück Centrum für Molekulare Medizin; Ubhi K., Rockstein E., Masliah E., UCSD, San Diego, California, USA

Bedeutung des I(f)-Schrittmacherstroms für die autonome kardiovaskuläre Regulation beim Menschen

■ Projektleitung: Heußer, Karsten (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Schröder, Christoph (Dr. med.), Experimental Clinical Research Center, Charité Campus-Buch; Robertson, David (Prof. Dr. med.) Department of Medicine, Division of Clinical Pharmacology, Vanderbilt University School of Medicine, U.S.A.; Furlan, Raffaello (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Optimierung der intersektoralen Arzneimitteltherapie an der MHH

■ Projektleitung: Stichtenoth, Dirk (Prof. Dr. med.), Alz, Heike (Dr. rer. hum. biol.); Kooperationspartner: Zentralapotheke MHH; Förderung: MHH

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; Förderung: MHH

Gesundheits-Coaching mit integrierter Beratung zur Arzneimitteltherapiesicherheit

■ Projektleitung: Stichtenoth, Dirk (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: KKH-Allianz, Zentralapotheke MHH; Förderung: Wirtschaft

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; Pape, Lars (Prof. Dr. med.) und Kanzelmeyer, N. (Dr.), Pädiatrische Nierenerkrankungen, MHH; Hilfiker-Kleine, Denise (Prof. Dr. rer. nat.) und Haghikia, Arasch (Dr.), Kardiologie MHH; Lücke, Thomas (Prof. Dr. med.), Neuropädiatrie, Ruhr-Universität Bochum; Probst, Irmelin (Prof. Dr. rer. nat.) Institut für Biochemie, Georg-August-Universität Göttingen; Schwedhelm, E. (PD Dr. rer. nat.), Eppendorf-Universität Hamburg; Sydow, Karsten (PD Dr. med.), Eppendorf-Universität Hamburg; Horowitz, John (Prof.), University of Adelaide, Australien; Mariotti, François (Dr.), AgroParisTech Nutrition Physiology and Ingestive Behavior, AgroParisTech, Paris, Frankreich; Rossi, Ranieri (Prof.) und Giustarini, Daniela (Dr.), Institute of Evolutionary Biology, Universität Siena, Italien; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (TS 60/4-1), Drittmittel der Kooperationspartner

Biomarker- und Arzneimittel-Analytik

■ Projektleitung: Tsikas, Dimitrios (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.), Klinische Chemie, MHH; Cooper, Arthur (Prof.), New York Medical College, USA; Denton, Travis (Dr.), Department of Chemistry and Biochemistry Eastern Washington University, USA; Förderung: Drittmittel der Kooperationspartner

Oxidativer Stress

■ Projektleitung: Tsikas, Dimitrios (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Hohlfeld, Jens M (Prof. Dr. med.), Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin; Maassen, Norbert (Prof. Dr.), Sportmedizin, MHH; Probst, Irmelin (Prof. Dr. rer. nat.) Institut für Biochemie, Georg-August-Universität Göttingen; Schwedhelm, E (PD Dr. rer. nat.), Eppendorf-Universität Hamburg; Lindeman, Jan (Prof.), Universität Leiden, Holland; Mariotti, François (Dr.), AgroParisTech Nutrition Physiology and Ingestive Behavior, AgroParisTech, Paris, Frankreich; Rossi, Ranieri (Prof.), Institute of Evolutionary Biology, Universität Siena, Italien; Förderung: Drittmittel der Kooperationspartner

Originalpublikationen

Batinic T, Utz W, Breskovic T, Jordan J, Schulz-Menger J, Jankovic S, Dujic Z, Tank J. Cardiac Magnetic Resonance Imaging during Pulmonary Hyperinflation in Apnea Divers. Med Sci Sports Exerc; 2011;43(11):2095-2101

Bergmann MW, Haufe S, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Mehling H, Wassmuth R, Munch I, Busjahn A, Schulz-Menger J, Jordan J, Luft FC, Dietz R. A pilot study of chronic, low-dose epoetin-{beta} following percutaneous coronary intervention suggests safety, feasibility, and efficacy in patients with symptomatic ischaemic heart failure. Eur J Heart Fail; 2011;13(5):560-568

Böhmer A, Mitschke A, Reib A, Gutzki FM, Tsikas D. (18)O-Labeled nitrous acid and nitrite: Synthesis, characterization, and oxyhemoglobin-catalyzed oxidation to (18)O-labeled nitrate. Anal Biochem; 2012;421(2):770-772

Chobanyan-Jürgens K, Fuchs AJ, Tsikas D, Kanzelmeyer N, Das AM, Illsinger S, Vaske B, Jordan J, Lücke T. Increased asymmetric dimethylarginine (ADMA) dimethylaminohydrolase (DDAH) activity in childhood hypercholesterolemia type II. Amino Acids; 2011;DOI: 10.1007/s00726-011-1136-3

Chobanyan-Jürgens K, Pham VV, Stichtenoth DO, Tsikas D. Asymmetrical dimethylarginine, oxidative stress, and atherosclerosis. Hypertension; 2011;58(5):e184-e185

Chobanyan-Jürgens K, Pham VV, Stichtenoth DO, Tsikas D. Elevated dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH) activity in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. Nitric Oxide; 2011;25(4):436-438

da Costa Goncalves AC, Fontes MA, Klussmann E, Qadri F, Janke J, Gollasch M, Schleifenbaum J, Müller D, Jordan J, Tank J, Luft FC, Gross V. Spinophilin regulates central angiotensin II-mediated effect on blood pressure. J Mol Med (Berl); 2011;89(12):1219-1229

Engeli S, Tsikas D, Lehmann AC, Bohnke J, Haas V, Strauss A, Janke J, Gorzelniak K, Luft FC, Jordan J. Influence of dietary fat ingestion on asymmetrical dimethylarginine in lean and obese human subjects. Nutr Metab Cardiovasc Dis; 2011;DOI: 10.1016/j.numecd.2011.01.002

Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, Cheshire WP, Chelimsky T, Cortelli P, Gibbons CH, Goldstein DS, Hainsworth R, Hilz MJ, Jacob G, Kaufmann H, Jordan J, Lipsitz LA, Levine BD, Low PA, Mathias C, Raj SR, Robertson D, Sandroni P, Schatz I, Schondorff R, Stewart JM, van Dijk JG. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. Clin Auton Res; 2011;21(2):69-72

Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, Cheshire WP, Chelimsky T, Cortelli P, Gibbons CH, Goldstein DS, Hainsworth R, Hilz MJ, Jacob G, Kaufmann H, Jordan J, Lipsitz LA, Levine BD, Low PA, Mathias C, Raj SR, Robertson D, Sandroni P, Schatz IJ, Schondorf R, Stewart JM, van Dijk JG. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. Auton Neurosci; 2011;161(1-2):46-48

Giustarini D, Tsikas D, Rossi R. Study of the effect of thiols on the vasodilatory potency of S-nitrosothiols by using a modified aortic ring assay. Toxicol Appl Pharmacol; 2011;256(2):95-102

Haas V, Engeli S, Hofmann T, Riedl A, Haufe S, Kast P, Wiesner S, Bohnke J, Jordan J, Boschmann M. Variations in truncal body circumferences affect fat mass quantification with bioimpedance analysis. Eur J Clin Nutr; 2012;66(2):196-200

Haufe S, Engeli S, Kast P, Bohnke J, Utz W, Haas V, Hermsdorf M, Mahler A, Wiesner S, Birkenfeld AL, Sell H, Otto C, Mehling H, Luft FC, Eckel J, Schulz-Menger J, Boschmann M, Jordan J. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. Hepatology; 2011;53(5):1504-1514

Haufe S, Utz W, Engeli S, Kast P, Böhnke J, Pofahl M, Traber J, Haas V, Hermsdorf M, Mähler A, Busjahn A, Wiesner S, Otto C, Mehling H, Luft FC, Boschmann M, Schulz-Menger J, Jordan J. Left Ventricular Mass and Function With Reduced-Fat or Reduced-Carbohydrate Hypocaloric Diets in Overweight and Obese Subjects. Hypertension; 2012;59(1):70-75

Herse F, Fain JN, Janke J, Engeli S, Kuhn C, Frey N, Weich HA, Bergmann A, Kappert K, Karumanchi SA, Luft FC, Müller DN, Staff AC, Dechend R. Adipose Tissue-Derived Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1 Is an Obesity-Relevant Endogenous Paracrine Adipokine. Hypertension; 2011;58(1):37-42

Kanzelmeyer N, Tsikas D, Chobanyan-Jurgens K, Beckmann B, Vaske B, Illsinger S, Das AM, Lucke T. Asymmetric dimethylarginine in children with homocystinuria or phenylketonuria. Amino Acids; 2011;DOI: 10.1007/s00726-011-0892-4

Khalil AA, Tsikas D, Akolekar R, Jordan J, Nicolaides KH. Asymmetric dimethylarginine, arginine and homoarginine at 11-13 weeks' gestation and preeclampsia: a case-control study. J Hum Hypertens; 2011;DOI: 10.1038/jhh.2011.109

Kupfahl C, Tsikas D, Niemann J, Geginat G, Hof H. Production of prostaglandins, isoprostanes and thromboxane by Aspergillus fumigatus: Identification by gas chromatography-tandem mass spectrometry and quantification by enzyme immunoassay. Mol Immunol; 2012;49(4):621-627

Lechner SG, Markworth S, Poole K, Smith ES, Lapatsina L, Frahm S, May M, Pischke S, Suzuki M, Ibanez-Tallon I, Luft FC, Jordan J, Lewin GR. The molecular and cellular identity of peripheral osmoreceptors. Neuron; 2011;69(2):332-344

Marinovic J, Ljubkovic M, Breskovic T, Gunjaca G, Obad A, Modun D, Bilopavlovic N, Tsikas D, Dujic Z. Effects of successive air and nitrox dives on human vascular function. Eur J Appl Physiol; 2011;DOI: 10.1007/s00421-011-2187-6

May M, Gueler F, Barg-Hock H, Heiringhoff KH, Engeli S, Heusser K, Diedrich A, Brandt A, Strassburg CP, Tank J, Sweep FC, Jordan J. Liver afferents contribute to water drinking-induced sympathetic activation in human subjects: a clinical trial. PLoS One; 2011;6(10):e25898

Picksak G, Stichtenoth DO, Reuter J. Antibiotika bei unkomplizierter Otitis Media im Kindesalter? Med Monatsschr Pharm; 2011;34(11):430-432

Rakers C, Zoerner AA, Engeli S, Batkai S, Jordan J, Tsikas D. Stable isotope liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for fatty acid amide hydrolase activity. Anal Biochem; 2012;421(2):699-705

Reuter J, Jordan J. The dismal fat, kidney and brain connection: what to do? Hypertens Res; 2011;34(8):906-908

Schmidt LM, Belvisi MG, Bode KA, Bauer J, Schmidt C, Suchy MT, Tsikas D, Scheuerer J, Lasitschka F, Gröne HJ, Dalpke AH. Bronchial Epithelial Cell-Derived Prostaglandin E2 Dampens the Reactivity of Dendritic Cells. J Immunol; 2011;186(4):2095-2105

Schroeder C, Jordan J. Norepinephrine uptake mechanisms in cardiovascular disease deserve our attention. J Cardiovasc Pharmacol; 2011;58(4):406-408

Schroeder C, Stabroth C, Luft FC, Jordan J. Adrenergic Cardiovascular Control Before and After Removal of Stimulatory alpha-1 Adrenoreceptor Antibodies. Hypertension; 2012;59(2):e6-e7

Schroeder C, Tank J, Heusser K, Diedrich A, Luft FC, Jordan J. Physiological phenomenology of neurally-mediated syncope with management implications. PLoS One; 2011;6(10):e26489

Tank J, Biller H, Heusser K, Holz O, Diedrich A, Framke T, Koch A, Grosshennig A, Koch W, Krug N, Jordan J, Hohlfeld JM. Effect of acute ozone induced airway inflammation on human sympathetic

nerve traffic: a randomized, placebo controlled, crossover study. PLoS One; 2011;6(4):e18737

Tank J, Heusser K, Diedrich A, Hering D, Luft FC, Busjahn A, Aydin A, Limon J, Narkiewicz K, Jordan J. Beta-2 adrenoreceptor gene polymorphisms and sympathetic outflow in humans. Clin Auton Res; 2011;21(5):333-338

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

Trettin A, Zoerner AA, Böhmer A, Gutzki FM, Stichtenoth DO, Jordan J, Tsikas D. Quantification of acetaminophen (paracetamol) in human plasma and urine by stable isotope-dilution GC-MS and GC-MS/MS as pentafluorobenzyl ether derivative. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci; 2011;879(23):2274-2280

Tsikas D, Beckmann B, Gutzki FM, Jordan J. Simultaneous gas chromatography-tandem mass spectrometry quantification of symmetric and asymmetric dimethylarginine in human urine. Anal Biochem; 2011;413(1):60-62

Tsikas D, Trettin A, Zorner AA, Gutzki FM. In-source formation of N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), the putatively toxic acetaminophen (paracetamol) metabolite, after derivatization with pentafluorobenzyl bromide and GC-ECNICI-MS analysis. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci; 2011;879(17-18):1476-1484

Utz W, Engeli S, Haufe S, Kast P, Hermsdorf M, Wiesner S, Pofahl M, Traber J, Luft FC, Boschmann M, Schulz-Menger J, Jordan J. Myocardial steatosis, cardiac remodelling and fitness in insulin-sensitive and insulin-resistant obese women. Heart; 2011;97(19):1585-1589

Voigt C, Donat CK, Hartig W, Förschler A, Skardelly M, Stichtenoth D, Arendt T, Meixensberger J, Schuhmann MU. Effect of leukotriene inhibitors on evolution of experimental brain contusions. Neuropathol Appl Neurobiol; 2011;DOI: 10.1111/j.1365-2990.2011.01211.x

von Haehling S, Lainscak M, Doehner W, Ponikowski P, Rosano G, Jordan J, Rozentryt P, Rauchhaus M, Karpov R, Tkachuk V, Parfyonova Y, Zaritskey AY, Shlyakhto EV, Cleland JG, Anker SD. Diabetes mellitus, cachexia and obesity in heart failure: rationale and design of the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). J Cachexia Sarcopenia Muscle; 2010;1(2):187-194

von Leitner EC, Klinke A, Atzler D, Slocum JL, Lund N, Kielstein JT, Maas R, Schmidt-Haupt R, Pekarova M, Hellwinkel O, Tsikas D, D'Alecy LG, Lau D, Willems S, Kubala L, Ehmke H, Meinertz T, Blankenberg S, Schwedhelm E, Gadegbeku CA, Böger RH, Baldus S, Sydow K. Pathogenic Cycle Between the Endogenous Nitric Oxide Synthase Inhibitor Asymmetrical Dimethylarginine and the Leukocyte-Derived Hemoprotein Myeloperoxidase. Circulation; 2011;124(24):2735-2745

Willers J, Fasse S, Putschky N, Zeidler H, Pott HG, Bernateck M, Demary W, Hein R, Pham VV, Stange R, Uehleke B, Weidemann HF, Hoese G, Lichtinghagen R, Hahn A. Combined Add-on Supplementation of Omega-3 Fatty Acids, Vitamin E, Copper, and Selenium in Rheumatoid Arthritis. Food and nutrition sciences; 2011;2(7):714-723

Zoerner AA, Batkai S, Suchy MT, Gutzki FM, Engeli S, Jordan J, Tsikas D. Simultaneous UPLC-MS/MS quantification of the endocannabinoids 2-arachidonoyl glycerol (2AG), 1-arachidonoyl glycerol (1AG), and anandamide in human plasma: Minimization of matrix-effects, 2AG/1AG isomerization and degradation by toluene solvent extraction. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci; 2011;883-884:161-171

Zoerner AA, Stichtenoth DO, Engeli S, Batkai S, Winkler C, Schaumann F, Janke J, Holz O, Krug N, Tsikas D, Jordan J, Hohlfeld JM. Allergen Challenge Increases Anandamide in Bronchoalveolar Fluid of Patients With Allergic Asthma. Clin Pharmacol Ther; 2011;90(3):388-391

Übersichtsarbeiten

Haufe S, Jordan J. Obesity can break your heart and more so when you are a woman. J Hypertens; 2011;29(7):1295-1297

Johnston A, Asmar R, Dahlöf B, Hill K, Jones DA, Jordan J, Livingston M, Macgregor G, Sobanja M, Stafylas P, Rosei EA, Zamorano J. Generic and therapeutic substitution: a viewpoint on achieving best practice in Europe. Br J Clin Pharmacol; 2011;72(5):727-730

Jordan J, Grassi G. Run kidney, run: lifestyle interventions in the prevention of kidney disease. J Hypertens; 2011;29(3):437-439

Jordan JH. Diagnostik und Therapie des Baroreflexversagens. Klinische Neurophysiologie; 2011;42(2):92-96

Nugraha B, Karst M, Engeli S, Gutenbrunner C. Brain-derived neurotrophic factor and exercise in fibromyalgia syndrome patients: a mini review. Rheumatol Int; 2011;DOI: 10.1007/s00296-011-2348-2

Tsikas D, Zoerner AA, Jordan J. Oxidized and nitrated oleic acid in biological systems: Analysis by GC-MS/MS and LC-MS/MS, and biological significance. Biochim Biophys Acta; 2011;1811(11):694-705

Zoerner AA, Gutzki FM, Batkai S, May M, Rakers C, Engeli S, Jordan J, Tsikas D. Quantification of endocannabinoids in biological systems by chromatography and mass spectrometry: A comprehensive review from an analytical and biological perspective. Biochim Biophys Acta; 2011;1811(11):706-723

Buchbeiträge, Monografien

Stichtenoth DO. Medikationsfehler: Patientensicherheit und Risikomanagement. In: von Eiff Wilfried[Hrsg.]: Patientenorientierte Arzneimittelversorgung - Sicherheit und Wirtschaftlichkeit.: , 2011. S. 64-68

Abstracts

2011 wurden 38 Abstracts publiziert.

Promotionen

Klink, Ivonne (Dr. med.): Physiologische Effekte des Wachstumshormons auf Parameter des Stickstoffmonoxidstoffwechsels.

Picksak, Gesine (Dr. rer. biol. hum.): Arzneimittelsicherheit: eine wissenschaftliche Analyse auf Grundlage von Verordnungsdaten.

Völkel, Monique Karin (Dr. med.): Konzeption und Realisierung eines Computerized Physician Order Entry Systems unter besonderer Berücksichtigung einer Risikominimierung in der Arzneitherapie.

Zörner, Alexander Andreas (Dr. rer. nat.): Entwicklung, Validierung und Anwendung von GC-MSMS- und LC-MSMS-Methoden zur Quantifizierung der Endocannabinoide Anandamid und 2-Arachidonoylglycerol in Blutplasma und Bronchoalveolarflüssigkeit aus klinischen Studien.

Master

Rakers, Christin (M.Sc.): Entwicklung, Evaluierung und Anwendung einer LC-MS/MS Methode zur Bestimmung der FAAH-Aktivität in biologischem Material.

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, VASA; Mitglied der Landesethikkommission Niedersachsen.

Beil, Winfried (Prof. Dr. med.): Vorsitzender der Arzneimittelkommission der MHH.

Tank, Jens (Prof. 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.

Tsikas, Dimitrios (Prof. Dr. rer. nat.): 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. Dipl.-Biol.): 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. External Reviewer PhD University of Nottingham; Mitglied der Ethik-Kommission der MHH. Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Adipositas-Gesellschaft.

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

Im Jahr 2011 wurde die konzeptionelle Reorganisation des Instituts für Pharmakologie nach der Übernahme der Institutsleitung durch Prof. Dr. med. Roland Seifert im September 2008 abgeschlossen. Der übergeordnete Forschungsschwerpunkt des Instituts ist die molekulare und pathophysiologische Analyse von transmembranären Signaltransduktionsvorgängen. Im Mittelpunkt der Forschung stehen die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCRs) und die zyklischen Nukleotide (cNMPs). Die beiden Forschungsschwerpunkte sind miteinander verwoben. Die Forschung des Instituts für Pharmakologie hat Bezug zu immunologischen, kardiovaskulären, hämatologischen, infektiösen und neuropsychiatrischen Erkrankungen.

Im GPCR-Bereich stehen die Pathogenese und Therapie des Asthma bronchiale im Mittelpunkt. Wir bearbeiten den H4R (siehe MHH-Forschungsbericht 2009) und den beta2-Adrenozeptor. Dabei analysieren wir Stereoisomer-spezifische Rezeptorkonformationen sowie die Rolle von beta2-Adrenozeptorpolymorphismen in der Pharmakotherapie mit Agonisten.

Im cNMP-Bereich analysierten wir die Rolle von Adenylylzyklase (AC)-Isoformen in der Pathogenese der Herzinsuffizienz, die Interaktion der neuronal exprimierten AC1 mit Calmodulin, den Fadenwurm Caenorhabditis elegans als Modellsystem für Mammalia-ACs und neurodegenerative Erkrankungen, BODIPY-Forskolin als Fluoreszenzsonde für ACs, bakterielle AC-Toxine (siehe MHH-Forschungsbericht 2008) sowie zyklische Dinukleotide als bakterielle Signalmoleküle (siehe MHH-Forschungsbericht 2010).

Als „Risikoforschung" im cNMP-Bereich untersuchen wir die Rolle der zyklischen Pyrimidinnukleotide cCMP und cUMP als Second Messenger-Moleküle. Dieses Projekt wird im diesjährigen Forschungsbericht ausführlich dargestellt. Für die cNMP-Forschung ist unser Park an hochsensitiven Massenspektrometern, die in die Core Unit "Massenspektrometrie/Metabolomics" (siehe separater Eintrag im Forschungsbericht 2011 unter der Rubrik Serviceeinrichtungen) integriert sind, sehr wichtig. Die DFG bewilligte dem Institut 2011 ein neues TripleTOF 5600-Massenspektrometer, das insbesondere zur Identifikation kleiner Moleküle hervorragend geeignet ist.

Das Institut für Pharmakologie ist sehr gut in Forschungsverbünde der MHH (SFB 587, GRK 1441) integriert. Darüber hinaus organisiert das Institut den „Hannöverschen H4R-Club", an dem auch Wissenschaftler der Klinik für Dermatologie und Allergologie der MHH sowie der Tierärztlichen Hochschule beteiligt sind. Außerdem hat das Institut einen Arbeitskreis über Impulskontrollstörungen ins Leben gerufen, in dem Wissenschaftler verschiedener Fachrichtungen zusammengeführt werden konnten.

Ein wichtiger Baustein für die Integration des Instituts für Pharmakologie in die MHH ist die Beteiligung am Zentrum für Seltene Erkrankungen (ZSE). Zum einen ist das Institut über ein Forschungsprojekt zum Lesch-Nyhan-Syndrom, einer X-chromosomal vererbten Impulskontrollstörung als Folge eines Nukleotidstoffwechseldefektes, in das ZSE integriert. Zum anderen ist das Institut über die Beratung für Arzneimittel für seltene Erkrankungen (Orphan Drugs) in das ZSE integriert. In Deutschland gibt es für diesen Aspekt der Pharmakologie bislang kaum Ansprechpartner. Diese Lücke haben wir gefüllt. Das Institut arbeitet auch im Bereich der Entwicklung von Orphan Drugs. Insbesondere analysieren wir dabei den H2R, der eine Differenzierung myeloischer Stammzellen induziert und eine Zielstruktur zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie darstellt.

Forschungsprojekte

cCMP und cUMP als neue Second Messenger

cAMP und cGMP als Second Messenger

Die zyklischen Purinnukleotide cAMP und cGMP sind etablierte Second Messenger. Die Synthese von cAMP wird durch neun membranäre Adenylylzyklasen (ACs) katalysiert, die einer Regulation durch G-Protein-gekoppelte Rezeptoren unterliegen. Außerdem wird cAMP durch eine lösliche AC synthetisiert, die durch Bicarbonat aktiviert wird. Die Biosynthese von cGMP erfolgt durch verschiedene partikuläre Guanylylzyklasen (pGCs) sowie die Stickstoffmonoxid (NO)-stimulierte lösliche Guanylylzyklase (sGC). cAMP und cGMP entfalten ihre zellulären Wirkungen über Effektorproteine, von denen die cAMP- und cGMP-spezifischen Proteinkinasen (PKA bzw. PKG) die bekanntesten sind. Die Inaktivierung von cAMP und cGMP erfolgt über Phosphodiesterasen (PDEs), von denen 11 Familien bekannt sind. Die cAMP- und cGMP-Systeme sind von erheblicher pharmakotherapeutischer Relevanz. Beispielsweise finden NO-Pharmaka in der Behandlung der Angina pectoris, der hypertensiven Krise sowie der akuten Herzinsuffizienz Anwendung; PDE5-Inhibitoren in der Therapie der erektilen Dysfunktion sowie pulmonalen Hypertonie.

cCMP und cUMP als Second Messenger?

Bereits in den 1960er Jahren wurde die Hypothese aufgestellt, dass neben cAMP und cGMP die zyklischen Pyrimidinnukleotide cCMP und cUMP Second Messenger darstellen könnten (Abb.1).

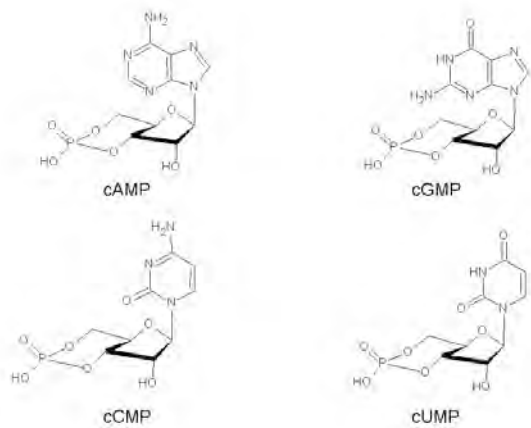


Abb. 1: Zyklische Purinnukleotide (cAMP und cGMP) sowie zyklische Pyrimidinnukleotide (cCMP und cUMP).

Diese Hypothese wurde durch die Identifikation von cCMP- und cUMP-hydrolysierenden PDE-Aktivitäten in Organextrakten begründet. Allerdings wurden diese vielversprechenden Untersuchungen nicht weiterverfolgt, und eine definierte cCMP- und/oder cUMP-abbauende PDE wurde bislang noch nicht identifiziert. Außerdem wurde beschrieben, dass extrazellulär appliziertes cCMP die Zellproliferation beeinflusst. Ferner wurde mit radiometrischen Methoden eine putative Cytidylylzyklase (CC)-Aktivität in Organextrakten identifiziert und cCMP und cUMP mittels „Fast Atom Bombardment" (FAB)-Massenspektrometrie vermeintlich in verschiedenen Organen nachgewiesen. Die zellulären cCMP-Wirkungen konnten aber nicht reproduziert werden, und die tentative CC-Aktivität stellte sich als methodisches Artefakt heraus. Schließlich besitzt die FAB-Massenspektrometrie keine hinlänglich genaue Massengenauigkeit, um eine Verwechslung von cCMP und cUMP mit anderen Molekülen ähnlicher Masse auszuschließen. Erschwerend kam hinzu, dass Antikörper gegen cCMP keine ausreichend hohe Sensitivität und Spezifität besaßen.

Die Wiederentdeckung von cCMP und cUMP

Auf Grund der gravierenden methodischen Schwierigkeiten und nicht reproduzierbaren Versuchsergebnisse wurde das cCMP/cUMP-Gebiet fast 20 Jahre lang nicht mehr bearbeitet. Eine unerwartete Wiederbelebung des Gebietes erfolgte dann mit dem Zufallsbefund, dass das bakterielle „AC"-Toxin Ödemfaktor von Bacillus anthracis, dem Erreger des Milzbrandes, eine im radiometrischen Assay zweifelsfrei nachweisbare CC-Aktivität besitzt (Abb.2).

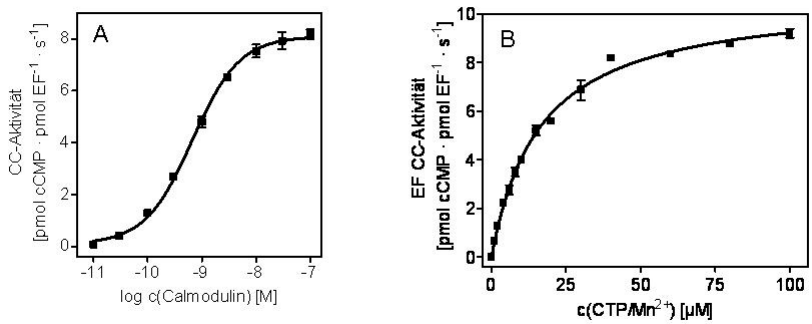


Abb. 2: CC-Aktivität des gereinigten „AC"-Toxins Ödemfaktor von Bacillus anthracis. A, Calmodulinabhängigkeit der CC-Aktivität. B, Michaelis-Menten-Kinetik der CC-Aktivität (Km, 13 micromol/L; Vmax, 8/s).

Ein weiteres „AC"-Toxin, CyaA von Bordetalla pertussis, dem Erreger des Keuchhustens, besitzt ebenfalls CC-Aktivität. Die beiden Toxine produzieren auch cUMP. Von bakteriellen Toxinen ist sehr gut bekannt, dass sie zelluläre Signaltransduktionswege ausnutzen, um die Pathogenität der sie produzierenden Bakterien zu erhöhen. Wir stellten uns daher die Frage, ob es auch in Mammaliasystemen Nukleotidylzyklasen gibt, die in der Lage sind, cCMP und/oder cUMP zu synthetisieren.

Die sGC erschien uns als ein wahrscheinlicher Kandidat für eine Nukleotidylzyklase, die cCMP und cUMP produziert, da 2',3'-O-Ribosyl-substituierte CTP- und UTP-Analoga dieses Enzym mit hoher Affinität inhibieren. Für unsere Untersuchungen nutzten wir die in der MHH-Core-Unit „Massenspektrometrie/Metabolomics" vorhandenen Massenspektrometer, mit denen zyklische Nukleotide mit hoher Sensitivität und Spezifität detektiert und quantifiziert werden können. Diese Untersuchungen ergaben, dass die hochgereinigte sGC (Isoform alpha1-beta1) in Anwesenheit von Mn2+ tatsächlich eine NO-stimulierbare CC- und Uridylylzyklase (UC)-Aktivität besitzt (Abb.3).

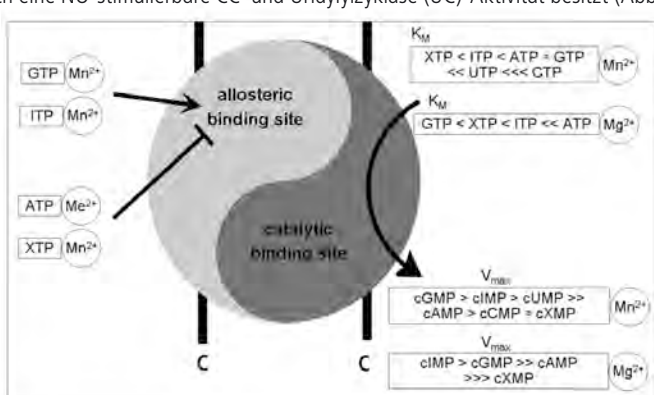


Abb. 3: Modell der Interaktion der sGC mit Purin- und Pyrimidinnukleotiden. Der hier dargestellte C-Terminus der sGC (Isoform alpha1-beta1) besitzt zwei Nukleotidbindungsstellen, d.h. ein katalytisches Zentrum und eine allosterische Bindungsdomäne. In Anwesenheit von Mg2+ setzt die sGC nur Purinnukleotide um, in Anwesenheit von Mn2+ zusätzlich auch Pyrimidinnukleotide. In Abhängigkeit vom divalenten Kation können über die allosterische Bindungsdomäne stimulatorische oder inhibitorische Nukleotidwirkungen auf das katalytische Zentrum vermittelt werden.

Auch in mit sGC-alpha1-beta1 transfizierten HEK293-Zellen ließ sich eine NO-stimulierbare cCMP- und cUMP-Erhöhung nachweisen. Der definitive Nachweis von cCMP und cUMP in intakten Zellen erfolgte mit unserem neuen TripleTOF 5600-Massenspektrometer (Abb. 4).

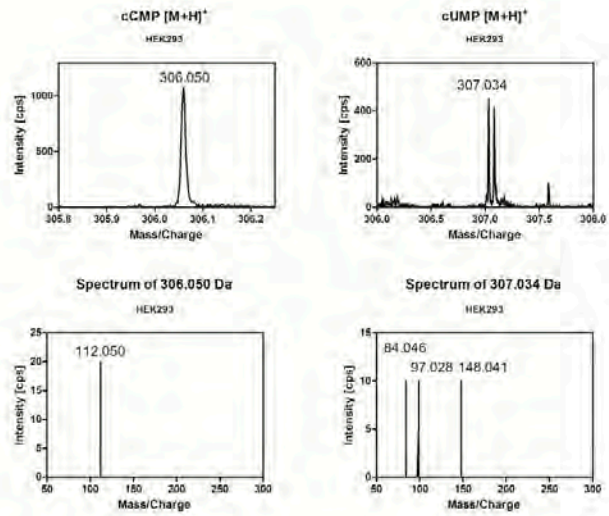


Abb. 4: Identifikation von cCMP and cUMP in HEK293-Zellen mit HPLC-MS/TOF. Die Masse des cCMP-Standards beträgt 306,047 Da, die des Spektrum-Fragmentes I 112,051 Da. Die Masse des cUMP-Standards beträgt 307,031 Da, die des Spektrum-Fragmentes I 148,041 Da und des Spektrum-Fragmentes II 96,942 Da. Die zusätzliche Masse von 84,046 Da repräsentiert einen unspezifischen Matrix-Peak.

Die zellulären cCMP- und cUMP-Konzentrationen sind in einer ähnlichen Größenordnung wie diejenigen von cAMP und cGMP.

Was sind die nachgeschalteten Signaltransduktionswege für cCMP und cUMP?

Nachdem wir cCMP und cUMP in intakten Zellen definitiv nachweisen konnten, stellte sich dann die Frage, welche Signaltransduktionswege durch cCMP und cUMP aktiviert werden. In einer Kooperation mit Prof. Dr. Jens Schlossmann vom Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Regensburg zeigten wir, dass ein Zellmembran-permeables cCMP-Analogon die Relaxation glatter Gefäßmuskelzellen zum größten Teil über die PKG induziert. cCMP löst auch eine effektive PKG-vermittelte Hemmung der Thrombozytenaggregation aus. cCMP ist aber nur ein niederpotenter und partieller Aktivator der PKG. Dass cCMP trotz dieser ungünstigen pharmakodynamischen Ausgangslage dennoch so deutliche zelluläre Wirkungen entfaltet, kann damit erklärt werden, dass cCMP kein Substrat für eine größere Auswahl von bekannten PDEs (Isoformen 1B, 2A, 3A, 3B, 4B, 5A, 8A und 9A) darstellt. Demgegenüber ist cUMP Substrat für verschiedene PDEs, darunter PDE3A.

In in vitro-Studien konnten wir außerdem zeigen, dass die PKA-Isoformen Ialpha und IIalpha durch cCMP und cUMP differentiell aktiviert werden. In Untersuchungen mit cCMP-Agarose wiesen wir nach, dass PKA-Isoformen an diese Matrix binden. Diese Befunde sprechen dafür, dass auch in intakten Zellen die PKA eine Zielstruktur darstellen könnte, allerdings gibt es dafür bislang noch keine weitere Evidenz.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die zyklischen Pyrimidinnukleotide cCMP und cUMP in intakten Zellen vorkommen. Die NO-stimulierbare sGC stellt einen cCMP- und cUMP-Generator dar, und cUMP (aber nicht cCMP) wird durch bestimmte PDEs abgebaut. PKG und PKA sind mögliche Zielstrukturen von cCMP und cUMP. cCMP besitzt ähnliche Wirkungen auf den Gefäßmuskeltonus und die Thrombozytenaggregation wie cGMP.

Zukunftsperspektiven

In weitergehenden Untersuchungen wird es wichtig sein herauszuarbeiten, ob es auch spezifische Zielstrukturen für cCMP und cUMP gibt. Zur Untersuchung dieser Frage spielt insbesondere der Einsatz Zellmembran-permeabler cCMP- und cUMP-Analoga eine entscheidende Rolle. Ferner wird es erforderlich sein, durch Analyse von Gen-Knockout-Modellen und den Einsatz spezifischer Aktivatoren von PKA, PKG sowie des cAMP-aktivierten Guaninnukleotid-Austauschfaktors Epac die Rolle dieser Effektorproteine in den biologischen Wirkungen von cCMP und cUMP zu evaluieren. Schließlich wird es bedeutsam sein, auf die Suche nach weiteren cCMP/cUMP-Generatoren, -Effektoren und cCMP/cUMP-abbauenden PDEs zu gehen. Auch der transmembranäre Transport von cCMP und cUMP muss untersucht werden. Ebenso wird es erforderlich sein, spezifische Fluoreszenzsensoren für cCMP und cUMP zu entwickeln, um cCMP- und cUMP-Konzentrationen räumlich und zeitlich auflösen zu können. Dies ist mit der quantitativen Massenspektrometrie nicht möglich.

Die komplexe Natur dieses Forschungsgebietes macht es notwendig, dass Wissenschaftler verschiedener Fachdisziplinen zusammenarbeiten. Um diese Kooperation zu stärken, wird das Institut für Pharmakologie der MHH im Oktober 2012 ein zweites Symposium zur Rolle von cCMP und cUMP als Second Messenger veranstalten.

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schlossmann, Jens (Prof. Dr. rer. nat.), Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Regensburg; Sandner, Peter (Dr. rer. nat.), Bayer Healthcare, Wuppertal; Stasch, Johannes-Peter (Prof. Dr. rer. nat.), Bayer Healthcare, Wuppertal; Schwede, Frank (Dr. rer. nat.), Biolog, Bremen; Kaever, Volkhard (Prof. Dr. rer. nat.), Core-Unit Massenspektrometrie/Metabolomics MHH; Pich, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Core-Unit Massenspektrometrie/Proteomics MHH; Förderung: Bayer Healthcare, Biolog, StrucMed MHH

Weitere Forschungsprojekte

Molekularanalyse membranärer und löslicher Adenylylzyklasen sowie von Adenylylzyklasetoxinen

■ 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; Richter, Mark (PhD), University of Kansas, Lawrence, KS, USA; Lushington, Gerald (PhD) University of Kansas, Lawrence, KS, USA; Tang, Wei-Jen (PhD), University of Chicago, Chicago, IL, USA; Frank, Dara (PhD), Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI, USA; Förderung: DFG Se 529/5-2, StrucMed MHH

Rolle des Histamin H4-Rezeptors in der Pathogenese des Asthma bronchiale

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Neumann, Detlef (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (SFB 587, Teilprojekt B17); StrucMed MHH; EU COST Action BM806

Analysis of the histamine H1-, H2- and H4-receptor 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: Göttle, Martin (Dr. rer. nat.), Emory University, Atlanta, GA, USA; Jinnah, Hyder (MD, PhD), Emory University, Atlanta, GA, USA; Förderung: Lesch-Nyhan Children's Research Foundation; StrucMed MHH

cCMP und cUMP als neue Second Messenger

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. D. med.); Kooperationspartner: Schlossmann, Jens (Prof. Dr. rer. nat.), Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Regensburg; Sandner, Peter (Dr. rer. nat.), Bayer Healthcare, Wuppertal; Stasch, Johannes-Peter (Prof. Dr. rer. nat.), Bayer Healthcare, Wuppertal; Schwede, Frank (Dr. rer. nat.), Biolog, Bremen; Kaever, Volkhard (Prof. Dr. rer. nat.), Core-Unit Massenspektrometrie/Metabolomics MHH; Pich, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Core-Unit Massenspektrometrie/Proteomics MHH; Förderung: Bayer Healthcare, Biolog, StrucMed MHH

Adenylylzyklase-Regulation in Tiermodellen der Herzinsuffizienz

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Albrecht-Küpper, Barbara (Dr. rer. nat.), Bayer Healthcare, Wuppertal; Schweda, Frank (Prof. Dr. med.), Institut für Physiologie, Universität Regensburg; Han, Pyung-Lim (PhD), Ewha Womans University, Daehyun-Dong, Südkorea; Förderung: Bayer Healthcare

c-di-GMP und c-di-AMP als bakterielle Signalmoleküle

■ Projektleitung: Kaever, Volkhard (Prof. dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schwede, Frank (Dr. rer. nat.), Biolog, Bremen; Förderung: Biolog

Caenorhabditis elegans als Erkrankungsmodell

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Beckert, Ulrike; Kooperationspartner: Timmons, Lisa (PhD), University of Kansas, Lawrence, KS, USA; Aw, Wen Yih, University of Kansas, Lawrence, KS, USA; Förderung: Fulbright Commission, RISE-Programm des DAAD

Rolle von Beta2-Adrenozeptorpolymorphismen beim Asthma bronchiale

■ Projektleitung: Seifert, Roland; Kooperationspartner: Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.), Klinik für pädiatrische Pneumonologie, Allergologie und Neonatologie

Analyse Ligand-spezifischer Beta2-Adrenozeptorkonformationen mit Stereoisomeren

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Wainer, Irving (PhD), National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

Der Histamin H2-Rezeptor als neue Zielstruktur für die Behandlung der akuten myeloischen Leukämie

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Buschauer, Armin (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Pharmazie, Universität Regensburg; Weil, Tanja (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Organische Chemie, Universität Ulm; Ganser, Arnold (Prof. Dr. med.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, MHH

Regulation der anti-CD3-induzierten Synthese von Interferon-gamma und IL-4 durch Histamin in T-Zellen der Maus

■ Projektleitung: Neumann, Detlef (Prof. Dr. rer. nat.)

Originalpublikationen

Abel S, Chien P, Wassmann P, Schirmer T, Kaever V, Laub MT, Baker TA, Jenal U. Regulatory cohesion of cell cycle and cell differentiation through interlinked phosphorylation and second messenger networks. Mol Cell; 2011;43(4):550-560

Brunskole I, Strasser A, Seifert R, Buschauer A. Role of the second and third extracellular loops of the histamine H(4) receptor in receptor activation. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol; 2011;384(3):301-317

Burhenne H, Kielstein JT, Burkhardt O, Kaever V. Quantitative analysis of the antifungal drug anidulafungin by LC-online SPE-MS/MS in human plasma. Biomed Chromatogr; 2011;DOI: 10.1002/bmc.1732

Corrigan RM, Abbott JC, Burhenne H, Kaever V, Gründling A. c-di-AMP Is a New Second Messenger in Staphylococcus aureus with a Role in Controlling Cell Size and Envelope Stress. PLoS Pathog; 2011;7(9):e1002217

Dannewitz B, Kruck EM, Staehle HJ, Eickholz P, Giese T, Meuer S, Kaever V, Zeier M, Sommerer C. Cyclosporine-induced gingival overgrowth correlates with NFAT-regulated gene expression: a pilot study. J Clin Periodontol; 2011;38(11):984-991

Erdorf M, Mou TC, Seifert R. Impact of divalent metal ions on regulation of adenylyl cyclase isoforms by forskolin analogs. Biochem Pharmacol; 2011;82(11):1673-1681

Erdorf M, Seifert R. Pharmacological characterization of adenylyl cyclase isoforms in rabbit kidney membranes. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol; 2011;383(4):357-372

Erdorf M, von der Ohe J, Seifert R. Impaired P2X and P2Y receptor-mediated signaling in HPRT-deficient B103 neuroblastoma cells. Neurosci Lett; 2011;504(3):311-315

Geduhn J, Dove S, Shen Y, Tang WJ, Konig B, Seifert R. Bis-halogen-anthraniloyl-substituted nucleoside 5'-triphosphates as potent and selective inhibitors of Bordetella pertussis adenylyl cyclase toxin. J Pharmacol Exp Ther; 2011;336(1):104-115

Gudi V, Skuljec J, Yildiz O, Frichert K, Skripuletz T, Moharregh-Khiabani D, Voss E, Wissel K, Wolter S, Stangel M. Spatial and temporal profiles of growth factor expression during CNS demyelination reveal the dynamics of repair priming. PLoS One; 2011;6(7):e22623

Hübner M, Dixit A, Mou TC, Lushington GH, Pinto C, Gille A, Geduhn J, Konig B, Sprang SR, Seifert R. Structural basis for the high-affinity inhibition of Mammalian membranous adenylyl cyclase by 2',3'-o-(N-methylanthraniloyl)-inosine 5'-triphosphate. Mol Pharmacol; 2011;80(1):87-96

Hübner M, Dizayee S, Matthes J, Seifert R, Herzig S. Effect of MANT-nucleotides on L-type calcium currents in murine cardiomyocytes. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol; 2011;383(6):573-583

Kottke T, Sander K, Weizel L, Schneider EH, Seifert R, Stark H. Receptor-specific functional efficacies of alkyl imidazoles as dual histamine H3/H4 receptor ligands. Eur J Pharmacol; 2011;654(3):200-208

Omnus DJ, Mehrtens S, Ritter B, Resch K, Yamada M, Frank R, Nourbakhsh M, Reboll MR. JKTBP1 Is Involved in Stabilization and IRES-Dependent Translation of NRF mRNAs by Binding to 5' and 3' Untranslated Regions. J Mol Biol; 2011;407(4):492-504

Pinto C, Lushington GH, Richter M, Gille A, Geduhn J, Konig B, Mou TC, Sprang SR, Seifert R. Structure-activity relationships for the interactions of 2'- and 3'-(O)-(N-methyl)anthraniloyl-substituted purine and pyrimidine nucleotides with mammalian adenylyl cyclases. Biochem Pharmacol; 2011;82(4):358-370

Pop N, Igel P, Brennauer A, Cabrele C, Bernhardt GN, Seifert R, Buschauer A. Functional reconstitution of human neuropeptide Y (NPY) Y(2) and Y(4) receptors in Sf9 insect cells. J Recept Signal Transduct Res; 2011;31(4):271-285

Reinecke D, Burhenne H, Sandner P, Kaever V, Seifert R. Human cyclic nucleotide phosphodiesterases possess a much broader substrate-specificity than previously appreciated. FEBS Lett; 2011;585(20):3259-3262

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

Rossbach K, Nassenstein C, Gschwandtner M, Schnell D, Sander K, Seifert R, Stark H, Kietzmann M, Baumer W. Histamine H(1), H(3) and H(4) receptors are involved in pruritus. Neuroscience; 2011;190:89-102

Schnell D, Brunskole I, Ladova K, Schneider EH, Igel P, Dove S, Buschauer A, Seifert R. Expression and functional properties of canine, rat, and murine histamine H(4) receptors in Sf9 insect cells. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol; 2011;383(5):457-470

Spangler C, Kaever V, Seifert R. Interaction of the diguanylate cyclase YdeH of Escherichia coli with 2',(3')-substituted purine and pyrimidine nucleotides. J Pharmacol Exp Ther; 2011;336(1):234-241

Sutor S, Heilmann J, Seifert R. Impact of fusion to Galpha(i2) and co-expression with RGS proteins on pharmacological properties of human cannabinoid receptors CB(1) R and CB(2) R. J Pharm Pharmacol; 2011;63(8):1043-1055

Wiecek M, Kottke T, Ligneau X, Schunack W, Seifert R, Stark H, Handzlik J, Kiec-Kononowicz K. N-Alkenyl and cycloalkyl carbamates as dual acting histamine H(3) and H(4) receptor ligands. Bioorg Med Chem; 2011;19(9):2850-2858

Wittau M, Scheele J, Bulitta JB, Mayer B, Kaever V, Burhenne H, Henne-Bruns D, Isenmann R, Brockschmidt C. Pharmacokinetics of Ertapenem in Colorectal Tissue. Chemotherapy; 2011;57(5):437-448

Wittmann HJ, Elz S, Seifert R, Strasser A. N (alpha)-Methylated phenylhistamines exhibit affinity to the hH(4)R-a pharmacological and molecular modelling study. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol; 2011;384(3):287-299

Wittmann HJ, Seifert R, Strasser A. Influence of the N-terminus and the E2-loop onto the binding kinetics of the antagonist mepyramine and the partial agonist phenoprodifen to H(1)R. Biochem Pharmacol; 2011;82(12):1910-1918

Wölbeling F, Munder A, Kerber-Momot T, Neumann D, Hennig C, Hansen G, Tümmler B, Baumann U. Lung function and inflammation during murine Pseudomonas aeruginosa airway infection. Immunobiology; 2011;216(8):901-908

Wolter S, Golombek M, Seifert R. Differential activation of cAMP- and cGMP-dependent protein kinases by cyclic purine and pyrimidine nucleotides. Biochem Biophys Res Commun; 2011;415(4):563-566

Zimmermann AS, Burhenne H, Kaever V, Seifert R, Neumann D. Systematic analysis of histamine and N-methylhistamine concentrations in organs from two common laboratory mouse strains: C57Bl/6 and Balb/c. Inflamm Res; 2011;60(12):1153-1159

Übersichtsarbeiten

Seifert R, Schneider EH, Dove S, Brunskole I, Neumann D, Strasser A, Buschauer A. Paradoxical Stimulatory Effects of the „Standard" Histamine H4-Receptor Antagonist JNJ7777120: the H4 Receptor Joins the Club of 7 Transmembrane Domain Receptors Exhibiting Functional Selectivity. Mol Pharmacol; 2011;79(4):631-638

Abstracts

2011 wurden 22 Abstracts publiziert.

Promotionen

Mehrtens, Sarah (Dr. med.): The effect of untranslated regions (UTRs) on translation regulation of NRF.

Master

Laue, Svenja (M.Sc. Biomedizin): Histamine-induced signalling and differentiation in HL60 promyelocytes.

Reichert, Olga (M.Sc. Biochemie): Quantifizierung bakterieller DNA-Basenmodifikationen mittels HPLC-gekoppelter Tandem-Massenspektrometrie.

Tappe, Kim Annchen (M.Sc. Biochemie): Nachweis und Verifizierung zyklischer Purin- und Pyrimidinnukleotide mittels HPLC-gekoppelter Massenspektrometrie.

Tschirner, Sarah (M.Sc. Biochemie): Quantifizierung zyklischer Dinukleosidmonophosphate und weiterer Nukleotidspezies in Campylobacter und Untersuchung von deren Einfluss auf den bakteriellen Phänotyp.

Stipendien

Beckert, Ulrike: Caenorhabditis elegans as model organism for human diseases.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Seifert, Roland (Prof. Dr. med.): Associate Editor für das Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics; Academic Editor für die Open-Access-Zeitschrift PlosONE; Gutachter für Organisationen der Forschungsförderung (Deutsche Forschungsgemeinschaft, Netherlands Genomics Initiative, Division for Chemical Sciences of the Netherlands Organisation for Scientific Research, Jubiläumsfond der Österreicherischen Nationalbank); Gutachter für wissenschaftliche Zeitschriften (Molecular Pharmacology, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Frontiers in Pharmacology, Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, Trends in Pharmacological Sciences, Drug Discovery Today, Mini-reviews in Medicinal Chemistry, Journal of Chemical Information and Modeling, Chemical Neuroscience, Journal of Biophysics, Psychopharmacology, Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, PlosONE, European Journal of Human Genetics, Circulation Research, Journal of Allergy and Immunology, Sensors), Gutachter für Professuren für Pharmakologie, Mitglied der Weiterbildungskommission der DGPT, Mitglied des Vorstandes der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie, Prüfungsvorsitzender „Fachpharmakologe DGPT", Stellvertretender Sprecher des Kompetenzzentrums für geschlechtersensible Medizin der MHH, Vertreter für das Fach Pharmakologie in der Expertentenkommission zur Erarbeitung der Richtlinien zur Behandlung der Anaphylaxie.

Neumann, Detlef (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter für die wissenschaftliche Zeitschrift Cytokine.

Kaever, Volkhard (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter für wissenschaftliche Zeitschriften (Chemistry Central Journal, Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology); Gutachter für das FORUM-Forschungsförderungsprogramm der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock sowie die Hercules Foundation der Universität Brüssel, Belgien; Gutachten zur Promotion zum Associate Professor an der Hong Kong Baptist University, Hong Kong.

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 Be-siedlung des Darms mit dem Sporenbildner Clostridium difficile wird normalerweise durch eine intakte physiologische Darmflora verhindert. Wird diese jedoch durch Breitspektrumantibiotika, Zytostatika oder Immunsuppressiva geschädigt, kann es zu einer Besiedlung des Colons mit Clostridium difficile kommen. Die Symptomatik variiert vom einfachen, selbstlimitierenden Durchfall über die schwere blutige Diarrhöe bis hin zur pseudomembranösen Colitis. Die schwerste Verlaufsform stellt das toxische Megacolon mit Ileus dar. Bis Ende des letzten Jahr-hunderts war die Clostridium difficile assoziierte Durchfallerkrankung (CDAD) eine relativ häu-fige, aber ungefährliche nosokomiale Infektion. Vor ein paar Jahren wurde in Kanada, den USA und Großbritannien über das epidemische Auftreten einer schweren Form der CDAD in 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 Glucosyltransferase-Domäne. Die Transport-Domäne besteht aus drei Subdomänen, der C-terminal gelegenen Rezeptorbinde-Domäne, Transmembran-Domäne sowie der Cysteinprotease-Domäne (Abb. 1).

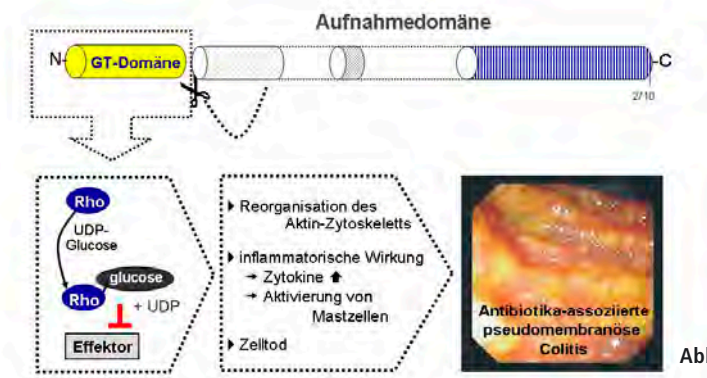


Abb. 1: Struktur und Wirkung der Toxine

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 monoglucosyliert und dadurch inaktiviert werden.

Die Rho-Proteine sind die Hauptregulatoren des Aktinzytoskeletts und aller Aktinbasierten Zellfunktionen. Darüber hinaus sind die Rho-Proteine an der Zellzykluskontrolle, der Genexpression und der Apoptose beteiligt. Die Mono-glucosylierung findet in der funktionell bedeutsamen Effektorregion der Rho-Proteine statt. Hierdurch wird die Signalweitergabe (Effektorkopplung) vollständig blockiert. Über diesen Mechanismus werden alle Rho-abhängigen Signalwege blockiert.

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 Exprimierung 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. Aktinzytoskelettzerstörende Effekt ausschließlich über das Substratprotein Rac1 vermittelt wird. Die Inaktivierung von Rac1 durch die Glucosylierung führt also zu einer Reorganisation des Aktinzytoskeletts, während die Glucosylierung von Rho und Cdc42 andere Auswirkungen zeigt.

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 proapoptotischen 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 zei-gen, 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 zytotoxi-sche Effekt durch Inaktivierung von RhoA vermittelt wird. Weiterhin haben unsere Untersuchungen gezeigt, dass Caspase-3 erstaunlicherweise proximal im Signalweg eingeschaltet ist und dass Caspase-8 und -9 eher distal zu lokalisieren sind. Darüber hinaus gibt es Befunde, dass initial durch die Toxine eine Non-Caspase-Protease aktiviert wird, die dann die Aktivierung der Caspase-3 bewirkt und den Apoptose-Vorgang startet.

Da sowohl Toxin A als auch Toxin B zeitgleich zur Entwicklung des zytotoxischen Effektes eine Hochregulation und Aktivierung der RhoB GTPase bewirken, wurde untersucht, ob RhoB in einem kausalen Zusammenhang mit der proapoptotischen 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 signalkom-petent. 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 vor-handen 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 Zellwachstumhemmende und proapoptotische Wirkung nicht mehr entfalten. Das entscheidende Signal für den Zelltod ist also die Inak-tivierung 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 nekro-tische Zelltod beschritten wird (Abb. 2).

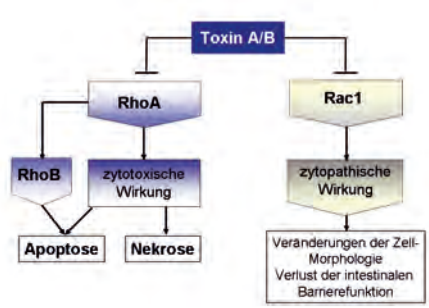


Abb. 2: Beeinflussung zellulärer Signalwege durch die Toxine

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 verstärk-ten Expression der Cyclooxygenase 2, die verstärkt proinflammatorische Prostaglandine bildet. Darüber hinaus wird Interleukin-8 verstärkt abgegeben.

■ Projektleitung: Gerhard, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.), Genth, Harald (Prof. Dr. rer. nat.), Pich, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Just, Ingo (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

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

C. botulinum C3-Exoenzym als potentieller Nerven-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.), Grothe, Claudia (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Neuroanatomie der MHH; Förderung: DFG JU 231/5-1

Beeinflussung der Regulation des Zellzyklus und des Zelltodes durch bakterielle Pathogenitätsfaktoren

■ Projektleitung: Genth, Harald (Prof. Dr. rer. nat.), May, Martin (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.), Rottner, Klemens (Dr. rer. nat.), Ponismaskin, Evengi (Prof. Dr. rer. nat.)

Charakterisierung der Rezeptorinteraktion von Botulinus-Neurotoxinen

■ Projektleitung: Bigalke, Hans (Prof. Dr. med.), Rummel, Andreas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Binz, Thomas (Dr. rer. nat.), Institut für Biochemie; Förderung: BMBF

Pro-inflammatorische Wirkung des Clostridium difficile-Toxin A

■ Projektleitung: Gerhard, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.), Olling, Alxandra (Dr. rer. nat.); Förderung: SFB 621, Projekt B5

Originalpublikationen

Böer U, Lohrenz A, Klingenberg M, Pich A, Haverich A, Wilhelmi M. The effect of detergent-based decellularization procedures on cellular proteins and immunogenicity in equine carotid artery grafts. Biomaterials; 2011;32(36):9730-9737

Brandes V, Schelle I, Brinkmann S, Schulz F, Schwarz J, Gerhard R, Genth H. Protection from C. difficile Toxin B-catalysed Rac/Cdc42 glucosylation by tauroursodeoxycholic acid-induced Rac/Cdc42 phosphorylation. Biol Chem; 2011;DOI: 10.1515/BC-2011-198

Gerhard R, Queisser S, Tatge H, Meyer G, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Feng H, Just I. Down-regulation of interleukin-16 in human mast cells HMC-1 by Clostridium difficile toxins A and B. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol; 2011;383(3):285-295

Höltje M, Just I, Ahnert-Hilger G. Clostridial C3 proteins: Recent approaches to improve neuronal growth and regeneration. Ann Anat; 2011;193(4):314-320

Huelsenbeck SC, Rohrbeck A, Handreck A, Hellmich G, Kiaei E, Roettinger I, Grothe C, Just I, Haastert-Talini K. C3 Peptide Promotes Axonal Regeneration and Functional Motor Recovery after Peripheral Nerve Injury. Neurotherapeutics; 2012;9(1):185-198

Jochim N, Gerhard R, Just I, Pich A. Impact of clostridial glucosylating toxins on the proteome of colonic cells determined by isotope-coded protein labeling and LC-MALDI. Proteome Sci; 2011;9:48

Lica M, Schulz F, Schelle I, May M, Just I, Genth H. Difference in the biological effects of Clostridium difficile toxin B in proliferating and non-proliferating cells. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol; 2011;383(3):275-283

Müller MQ, Zeiser JJ, Dreiocker F, Pich A, Schäfer M, Sinz A. A universal matrix-assisted laser desorption/ionization cleavable cross-linker for protein structure analysis. Rapid Commun Mass Spectrom; 2011;25(1):155-161

Nölle A, Zeug A, van Bergeijk J, Tönges L, Gerhard R, Brinkmann H, Al Rayes S, Hensel N, Schill Y, Apkhazava D, Jablonka S, Omer J, Srivastav RK, Baasner A, Lingor P, Wirth B, Ponimaskin E, Niedenthal R, Grothe C, Claus P. The Spinal Muscular Atrophy disease protein SMN is linked to the Rho-kinase pathway via profilin. Hum Mol Genet; 2011;20(24):4865-4878

Olling A, Goy S, Hoffmann F, Tatge H, Just I, Gerhard R. The repetitive oligopeptide sequences modulate cytopathic potency but are not crucial for cellular uptake of Clostridium difficile toxin A. PLoS One; 2011;6(3):e17623

Olling A, Seehase S, Minton NP, Tatge H, Schröter S, Kohlscheen S, Pich A, Just I, Gerhard R. Release of TcdA and TcdB from Clostridium difficile cdi 630 is not affected by functional inactivation of the tcdE gene. Microb Pathog; 2012;52(1):92-100

Puklowski A, Homsi Y, Keller D, May M, Chauhan S, Kossatz U, Grünwald V, Kubicka S, Pich A, Manns MP, Hoffmann I, Gönczy P, Malek NP. The SCF-Fbxw5 E3-ubiquitin ligase is regulated by Plk4 and targets HsSAS-6 to control centrosome duplication. Nat Cell Biol; 2011;13(8):1004-1009

Rost BR, Nicholson P, Ahnert-Hilger G, Rummel A, Rosenmund C, Breustedt J, Schmitz D. Activation of metabotropic GABA receptors increases the energy barrier for vesicle fusion. J Cell Sci; 2011;124(Pt 18):3066-3073

Rummel A, Mahrhold S, Bigalke H, Binz T. Exchange of the H(CC) domain mediating double receptor recognition improves the pharmacodynamic properties of botulinum neurotoxin. FEBS J; 2011;278(23):4506-4515

Schacht T, Unger C, Pich A, Wydra K. Endo- and exopolygalacturonases of Ralstonia solanacearum are inhibited by polygalacturonase-inhibiting protein (PGIP) activity in tomato stem extracts. Plant Physiol Biochem; 2011;49(4):377-387

Schulte-Baukloh H, Herholz J, Bigalke H, Miller K, Knispel HH. Results of a BoNT/A Antibody Study in Children and Adolescents after Onabotulinumtoxin A (Botox(R)) Detrusor Injection. Urol Int; 2011;87(4):434-438

Strotmeier J, Gu S, Jutzi S, Mahrhold S, Zhou J, Pich A, Eichner T, Bigalke H, Rummel A, Jin R, Binz T. The biological activity of botulinum neurotoxin type C is dependent upon novel types of ganglioside binding sites. Mol Microbiol; 2011;81(1):143-156

Wolf T, Oumeraci T, Gottlieb J, Pich A, Brors B, Eils R, Haverich A, Schlegelberger B, Welte T, Zapatka M, von Neuhoff N. Proteomic Bronchiolitis Obliterans Syndrome Risk Monitoring in Lung Transplant Recipients. Transplantation; 2011;92(4):477-485

Zeiser JJ, Klodmann J, Braun HP, Gerhard R, Just I, Pich A. Effects of Clostridium difficile Toxin A on the proteome of colonocytes studied by differential 2D electrophoresis. J Proteomics; 2011;75(2):469-479

Buchbeiträge, Monografien

Rummel A. Molecular biology of Clostridium botulinum organism and botulinum neurotoxins, insight into the molecular machinery involved in Clostridium botulinum neurotoxity. In: Rasetti-Escargueil C, Surman-Lee S[Hrsg.]: Clostridium botulinum: a spore forming organism and a challenge to food safety. Hauppauge, N.Y.: Nova Science Publishers, 2011. S. 37-70 (Advances in food safety and food microbiology.)

Abstracts

2011 wurden 39 Abstracts publiziert.

Promotionen

Felkel, Katharina-Wiebke (Dr. med.): LC-MS basierte Sekretomanalyse verschiedener Clostridium difficile Stämme.

Halabi, Cabezon Ismael (Dr. med.): Aufhebung des zytopathischen Effekts von Clostridium difficile Toxin B durch Rac1 Aktivierung.

Jochim, Nelli (Dr. rer. nat.): LC-MS-basierte globale Proteomanalyse von Colonzellen nach Behandlung mit clostridialen glucosylierenden Toxinen.

Kreimeyer, Isa (Dr. med.): Die autoproteolytische Spaltung beeinflusst den zytotoxischen Effekt von Clostridium difficile Toxin A.

Lücke, Nina (Dr. med.): Sekretomanalyse der hämatopoetischen Progenitorzelllinie DKmix.

May, Martin (Dr. rer. nat.): Role of Rac1 and PAK in the regulation of G2-M transition and mitotic cell rounding.

Schrader, Merle (Dr. med.): Korrelation der C. difficile Toxin A-induzierten Apoptose mit der Hochregulation des GTP-bindenden Proteins RhoB.

Werner, Stefan (Dr. med.): Charakterisierung der zellulären Aufnahme von C. botulinum C3-Exoenzym.

Master

Dickhut, Clarissa (M.Sc. Biomedizin): Bildgebende Massenspektrometrie zur histologischen Analyse von Geweben.

Frenzel, Eileen (M.Sc. Biomedizin): Charakterisierung der zellulären Aufnahme der C. difficile Toxine TcdA und TcdA1-1874.

Bachelor

Lentes, Jana (B.Sc.): Auswirkungen der GTP-Beladung auf die Glucosylierung von Rho Proteinen durch Clostridien Toxine.

Stipendien

Goy, Sebastian: Charakterisierung der Bindungsstelle von clostrialen glucosyliernden Toxinen.

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 (Prof. Dr. rer. nat.): wissenschaftliche Leitung des Postgradualstudiengangs „Toxikologie und Umweltschutz" der Universität Leipzig, Gutachter für MRC (UK), Gutachter für diverse internationale Journale.

Pich, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.): Leiter der Core-Facility Massenspektrometrie, Vorsitzender des Massenspektrometrie-Forums Hannover, Gutachter für diverse internationale Journale.

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 und je nach Umständen 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. Derartige Prozesse sind auch maßgeblich an der Entstehung der lymphatischen Strukturen/Organe selbst beteiligt. Im Fokus des Interesses stehen dabei das Chemokin/Rezeptorsystem, andere signalgebende Rezeptoren sowie Adhäsionsmoleküle, die die Prozesse der Adhäsion/Kommunikation, Migration, zellulären Differenzierung sowie Aktivierung/Suppression, steuern. Das Institut für Immunologie verfolgt mit seinen Projekten das Ziel, diese molekularbiologischen Vorgänge auf zellulärer Ebene in vitro und in vivo, vor allem aber in vivo an Mausmodellen studieren, um ihre Funktion als solche sowie ihre Bedeutung für die immunologische Kompetenz des Gesamtorganismus besser zu verstehen. Einen weiteren Schwerpunkt bildet die funktionelle Analyse sogenannter lokaler Immunsysteme wie dem „mucosa assocoiated lymphoid tissue" (MALT), 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. Eine Nachwuchsgruppe (PD 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

Unterschiedliche Wege - selbes Ziel: Wanderung von T-Zellen und dendritischen Zellen der zuleitenden Lymphe in die T-Zellzonen der Lymphknoten.

Unser Immunsystem zeichnet sich durch seine hohe Dynamik aus. Fortwährend patrouillieren die unterschiedlichsten Zellen des Immunsystems durch den Körper und kommunizieren sowohl miteinander als auch mit anderen Zellen mit dem Ziel, sowohl Immuntoleranz als auch -schutz aufrecht zu erhalten. Um effektiv miteinander zu kommunizieren und um die notwendige Immunreaktionen schnellstmöglich einleiten zu können, bedarf es bestimmter Treffpunkte für die Immunzellen. Zu solchen Treffpunkten gehören die Lymphknoten, die an strategisch wichtigen Stellen im Körper verteilt sind. Im Menschen zählt man ungefähr 450 Lymphknoten, in der Maus 22.

Die Ankunft der Zellen in einem Lymphknoten kann auf zweierlei Art passieren. Die in der Blutzirkulation befindlichen Zellen des Immunsystems können an vorbestimmten Stellen die Blutgefäße verlassen, um in den Lymphknoten einzuwandern. Andererseits wird jeder Lymphknoten von Lymphflüssigkeit umflossen, in der sich auch Immunzellen befinden (Abb. 1A).

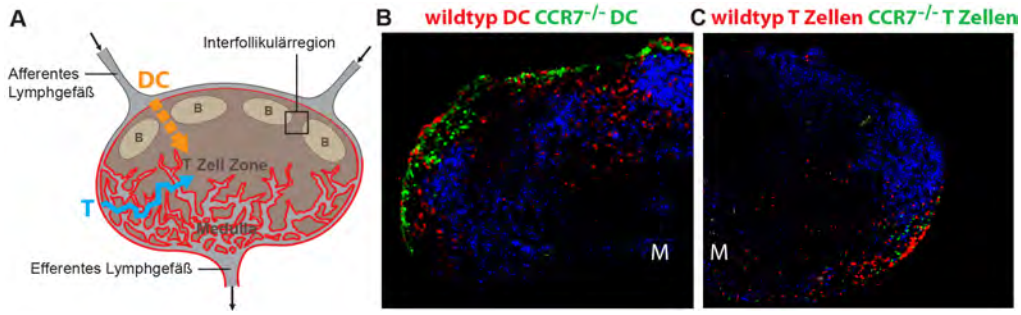


Abb. 1: Dendritische Zellen (DC) und T-Zellen (T) wandern über unterschiedliche Routen in Lymphknoten ein. (A) Schematische Darstellung eines murinen Lymphknotens und der Eintrittswege von DC und T-Zellen. Schwarze Pfeile stellen die Fließrichtung der Lymphflüssigkeit dar. (B, C) Fluoreszenzmarkierte T-Zellen (CD4+) oder knochenmarksgenerierte DC wurden intra-lymphatisch injiziert, dabei wurde jeweils eine 1:1 Mischung von wildtypischen und CCR7-/--Zellen transferiert. Zwei Stunden nach Transfer wurden die Lymphknoten entnommen und histologisch analysiert. Zur Orientierung im Lymphknoten wurden B-Zell-Follikel mit IgD angefärbt (blau), die Medulla ist mit M gekennzeichnet.

Darüber, wie in der Lymphe befindliche Zellen das Innere des Lymphknotens erreichen können, ist derzeit kaum etwas bekannt. Um untersuchen zu können, wie die Einwanderung von bestimmten Immunzellen aus der Lymphe vonstatten geht, haben wir in unserem Institut eine besondere Technik entwickelt, die es uns im Modellorganismus Maus erlaubt, Zellen in die zuführenden lymphatischen Gefäße eines Lymphknotens zu applizieren. Der anschließende Verbleib und das Wanderverhalten der so injizierten Immunzellen können dann im intakten, noch in der Maus befindlichen Lymphknoten mittels Zweiphotonen-Mikroskopie live analysiert werden. Zweiphotonenmikroskopie erlaubt aufgrund der physikalischen Eigenschaften der verwendeten Photonen einen sprichwörtlich tiefen Einblick ins Gewebe, macht es also möglich, das Geschehen im Inneren eines Lymphknoten zu mikroskopieren ohne dabei den Knoten selbst öffnen zu müssen, wie das für klassische Mikroskopie notwendig wäre.

Unser besonderes Interesse galt in der aktuellen Studie dem Migrationsverhalten von Dendritischen Zellen (DC) und T-Zellen des Immunsystems. Die Aufgabe von DC ist es fortwährend molekulare Bestandteile in ihrer Umgebung zu sammeln und anschließend durch Lymphgefäße in den für sie zuständigen Lymphknoten zu wandern, um die aufgenommenen und prozessierten Moleküle dort befindlichen T-Zellen zu präsentieren. In Abhängigkeit von gleichzeitig durch DC vermittelten ko-stimulatorischen Signalen wird dann von den derart aktivierten T-Zellen eine angemessene Immunantwort eingeleitet. Um möglichst viele DC treffen zu können, zirkulieren unerfahrene (naive) T-Zellen unablässig durch verschiedene Lymphknoten. Dabei verhält es sich so, dass Lymphknoten oftmals in Ketten angeordnet sind wobei dann der lymphatische Abfluss des einen Lymphknoten der lymphatische Zufluss des nächst Folgenden ist. So kommt es, dass T-Zellen, die einen Lymphknoten ursprünglich über den Blutkreislauf betreten haben und diesen durch das abführende Lymphgefäß verlassen, sich oftmals in einem zuführenden Lymphgefäß zu dem nächsten Lymphknoten wiederfinden. Jedoch war bislang nicht bekannt, ob naive T-Zellen den zweiten Lymphknoten rasch passieren oder ob sie einen Zwischenstopp in diesem einlegen können.

Durch Injektion von DC bzw. T-Zellen in zuführende (afferente) lymphatische Gefäße konnten wir die Zellen nach ihrer Ankunft mit der Lymphe beobachten und ihr Wanderungsverhalten im Lymphknoten analysieren. Untersucht wurden neben wildtypischen Zellen auch solche, denen ein distinkter Chemokinrezeptor fehlte. Generell dienen Chemokin-Rezeptoren unter anderem dem Eintritt von Zellen in verschiedene Organe und organisieren weiterhin auch deren Positionierung innerhalb der Gewebe. Der Chemokin-Rezeptor CCR7 zum Beispiel erlaubt es DCs und T-Zellen in Lymphknoten einzuwandern und sich in der zentralen T-Zell-Zone zu positionieren. Es war daher naheliegend, die Rolle von CCR7 bei der Migration der beiden Zellpopulation nach intra-lymphatischer Injektion zu untersuchen.

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass über Lymphe ankommende DC und T-Zellen in den Lymphknoten einwandern können und dafür unterschiedliche Wege nutzen. Unerwarteterweise zeigten sich dabei viele Unterschiede im Migrationsverhalten von DC und T-Zellen. Innerhalb einer Lymphknoten-Kette verteilten sich lymphatisch applizierte T-Zellen über mehrere Lymphknoten. DC hingegen fanden sich fast ausschließlich im ersten, der Injektionsstelle direkt folgenden Lymphknoten. Dass DCs im ersten erreichten Lymphknoten komplett zurückgehalten werden mag dazu beitragen, dass im Zuge von Immunantworten aktivierten T-Zellen zugleich eine Information über den „Ort des Geschehens" vermittelt wird. Ferner könnte so durch Ankunft aller alarmierten DC in dem betreffenden Lymphknoten die Stärke für eine Immunantwort angemessen zu der zugrunde liegenden Bedrohung angepasst werden.

Mittels klassischen histologischen Untersuchungen, die ein statisches Bild kurz nach Injektion widerspiegelte, zeigte sich, dass DC auf der afferenten Seite des Lymphknotens in der Nähe von zuführenden Lymphgefäßen zurückgehalten werden (Abb. 1B). T-Zellen hingegen finden sich vor allem im Bereich der äußeren Medulla auf der gegenüberliegenden Seite des Lymphknotens (Abb. 1C). Dieses Verhalten ist in beiden Fällen unabhängig vom Vorhandensein des Rezeptors CCR7. Hingegen fand die anschließende zielgerichtete Verlagerung von DC und T-Zellen ins Innere des Lymphknotens in starker Abhängigkeit von CCR7 statt. Während wildtypische Zellen schon nach kurzer Zeit (ab 2 Std. nach Injektion) beginnen, in die T-Zell-Zone einzuwandern, verbleiben CCR7-/- Zellen (ohne CCR7 Rezeptor) auch zu späteren Zeitpunkten in den Randbereichen des Lymphknotens nahe ihrer anfänglichen Depositionsstellen. Diese Ergebnisse zeigen, dass CCR7 eine zentrale Rolle bei der Migration von den aus Lymphe stammenden DC und T-Zellen ins Lymphknoteninnere spielt.

Um das Einwanderungsverhalten der Zellen im Näheren zu untersuchen, wendeten wir Zweiphotonen-Mikroskopie an. Der Tatsache, dass naive T-Zellen aus der Lymphe in einen Lymphknoten einwandern können, wurde bis dato kaum Beachtung geschenkt. Unsere Studie zeigt, dass dies in substanziellem Ausmaß der Fall ist. Mittels Zweiphotonen-Mikroskopie konnten wir darüber hinaus zeigen, dass T-Zellen lymphatisches Endothel in äußeren Bereichen der Medulla durchqueren, um die T-Zell-Zone zu erreichen. Diese Bereiche waren bis dahin ausschließlich dafür bekannt, dass T-Zellen sie zum Austritt aus dem Lymphknoten nutzen können, womit die funktionale Bedeutung dieser Bereiche nun an Breite gewinnt. Nichtsdestotrotz ist die Migration von T-Zellen nicht auf die äußere Medulla beschränkt. In einem weiteren Versuch, der so angelegt war, dass DC kurz vor T-Zellen im Lymphknoten ankamen, konnten wir zeigen, dass T-Zellen in einem solchen Fall auch die afferente Seite des Lymphknotens, den zuvor schon die DC zum Eintritt benutzt haben, zum Einwandern nutzen konnten.

Zusammengefasst hat diese Studie ergeben, dass das Migrationsverhalten von DC und T-Zellen in vielen Aspekten divers ist und dass die Translokation dieser Zellpopulationen ins Zentrum des Lymphknotens in höchstem Maße von dem Chemokinrezeptor CCR7 gelenkt wird. Weitere Details finden sich auch in der Publikation Braun et al., Nature Immunology 2011.

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: SFB566, SFB587, Exzellenzcluster „REBIRTH", Boehringer Ingelheim

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
■ 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.) und 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

Der Einfluss von Stromazellen auf die Generierung regulatorischer T-Zellen im intestinalen Immunsystem
■ Projektleitung: Pabst, Oliver (Prof. Dr.); Förderung: DFG-Einzelverfahren

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

The impact of migratory routes on intestinal tolerance in neonatal and adult mice
■ Projektleitung: Pabst, Oliver (Prof. Dr.); Förderung: DFG-Einzelverfahren

Modulation of immune cell egress during infection
■ Projektleitung: Pabst, Oliver (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Sirpa Jalkanen (Prof. Dr.), Universität Turku, Finnland; 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.); Kooperationspartner: Sebastian Suerbaum (Prof. Dr.), Medizinische Mikrobiologie, MHH; Förderung: HBRS, Wilhelm Hirte-Stipendium

Restriktion und Effizienz früher T-Zellvorläufer - Grundlagen für verbesserte T-Zell-Rekonstitution nach Knochenmarkstransplantation

■ Projektleitung: Andreas Krueger (PD Dr.); Förderung: DFG Emmy-Noether Programm, Exzellenzcluster „Rebirth", HBRS

microRNA-Transkriptionsfaktor-Netzwerke in der T-Zellrekonstitution nach Knochenmarktransplantation

■ Projektleitung: Andreas Krueger (PD Dr.); Förderung: SFB738-A7, HBRS

microRNA in der Entwicklung und Funktion myeloider Zellen

■ Projektleitung: Marcin Łyszkiewicz (PhD); Förderung: HiLF

Untersuchung der Funktion, Spezifität und Migration von gamma-delta T-Zellen und ihrer Bedeutung für pathologische Prozesse in der intestinalen Mukosa

■ Projektleitung: Prinz, Immo (PD Dr.); Förderung: SFB 621-A14

Mukosale T-Zellen: Genetische Ansätze zur Untersuchung der Entwicklung und Homeostase des mukosalen Immunsystems

■ Projektleitung: Prinz, Immo (PD Dr.); Kooperationspartner: Malissen, Bernard (Prof. Dr.), Centre d'immunologie de Marseille Luminy, Frankreich; Förderung: DFH / UFA

Contribution of Th17-type cytokine producing gamma-delta T cells to the control of microbial infections

■ Projektleitung: Prinz, Immo (PD Dr.); Förderung: HBRS, ZIB/DEWIN

Controlling the controllers. Towards the modification of regulatory T cell populations in experimental inflammatory pathologies

■ Projektleitung: Prinz, Immo (PD 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 (PD Dr.); Förderung: HBRS, ZIB/DEWIN

Originalpublikationen

Braun A, Worbs T, Moschovakis GL, Halle S, Hoffmann K, Bölter J, Münk A, Förster R. Afferent lymph-derived T cells and DCs use different chemokine receptor CCR7-dependent routes for entry into the lymph node and intranodal migration. Nat Immunol; 2011;12(9):879-887

Busche A, Schmitz S, Fleige H, Robbins SH, Walzer T, Stewart CA, Forster R, Messerle M, Prinz I. Genetic labeling reveals altered turnover and stability of innate lymphocytes in latent mouse cytomegalovirus infection. J Immunol; 2011;186(5):2918-2925

David S, Park JK, Meurs M, Zijlstra JG, Koenecke C, Schrimpf C, Shushakova N, Gueler F, Haller H, Kümpers P. Acute administration of recombinant Angiopoietin-1 ameliorates multiple-organ dysfunction syndrome and improves survival in murine sepsis. Cytokine; 2011;55(2):251-259

Föhse L, Suffner J, Suhre K, Wahl B, Lindner C, Lee CW, Schmitz S, Haas JD, Lamprecht S, Koenecke C, Bleich A, Hämmerling GJ, Malissen B, Suerbaum S, Förster R, Prinz I. High TCR Diversity ensures optimal Function and Homeostasis of FoxP3(+) Regulatory T cells. Eur J Immunol; 2011;41(11):3101-3113

Griffin AJ, Li LX, Voedisch S, Pabst O, McSorley SJ. Dissemination of persistent intestinal bacteria via the mesenteric lymph nodes causes typhoid relapse. Infect Immun; 2011;79(4):1479-1488

Haas JD, Nistala K, Petermann F, Saran N, Chennupati V, Schmitz S, Korn T, Wedderburn LR, Förster R, Krueger A, Prinz I. Expression of miRNAs miR-133b and miR-206 in the Il17a/f locus is co-regulated with IL-17 production in alphabeta and gammadelta T cells. PLoS One; 2011;6(5):e20171

Hadis U, Wahl B, Schulz O, Hardtke-Wolenski M, Schippers A, Wagner N, Müller W, Sparwasser T, Förster R, Pabst O. Intestinal tolerance requires gut homing and expansion of FoxP3+ regulatory T cells in the lamina propria. Immunity; 2011;34(2):237-246

Hammerschmidt SI, Friedrichsen M, Boelter J, Lyszkiewicz M, Kremmer E, Pabst O, Förster R. Retinoic acid induces homing of protective T and B cells to the gut after subcutaneous immunization in mice. J Clin Invest; 2011;121(8):3051-3061

Kliche S, Worbs T, Wang X, Degen J, Patzak I, Meineke B, Togni M, Moser M, Reinhold A, Kiefer F, Freund C, Förster R, Schraven B. CCR7-mediated LFA-1 functions in T cells are regulated by two independent ADAP/SKAP55-modules. Blood; 2012;119(3):777-785

Ksienzyk A, Neumann B, Nandakumar R, Finsterbusch K, Grashoff M, Zawatzky R, Bernhardt G, Hauser H, Kröger A. IRF-1 expression is essential for natural killer cells to suppress metastasis. Cancer Res; 2011;71(20):6410-6418

Lyszkiewicz M, Witzlau K, Pommerencke J, Krueger A. Chemokine receptor CX3CR1 promotes dendritic cell development under steady-state conditions. Eur J Immunol; 2011;41(5):1256-1265

Marquardt A, Halle S, Seckert CK, Lemmermann NA, Veres TZ, Braun A, Maus UA, Forster R, Reddehase MJ, Messerle M, Busche A. Single cell detection of latent cytomegalovirus reactivation in host tissue. J Gen Virol; 2011;92(Pt 6):1279-1291

Moschovakis GL, Bubke A, Dittrich-Breiholz O, Braun A, Prinz I, Kremmer E, Förster R. Deficient CCR7 signaling promotes T(H) 2 polarization and B-cell activation in vivo. Eur J Immunol; 2012;42(1):48-57

Rochlitzer S, Veres TZ, Kühne K, Prenzler F, Pilzner C, Knothe S, Winkler C, Lauenstein HD, Willart M, Hammad H, Müller M, Krug N, Lambrecht BN, Braun A. The neuropeptide calcitonin gene-related peptide affects allergic airway inflammation by modulating dendritic cell function. Clin Exp Allergy; 2011;41(11):1609-1621

Seth S, Oberdörfer L, Hyde R, Hoff K, Thies V, Worbs T, Schmitz S, Förster R. CCR7 essentially contributes to the homing of plasmacytoid dendritic cells to lymph nodes under steady-state as well as inflammatory conditions. J Immunol; 2011;186(6):3364-3372

Seth S, Qiu Q, Danisch S, Maier MK, Braun A, Ravens I, Czeloth N, Hyde R, Dittrich-Breiholz O, Forster R, Bernhardt G. Intranodal interaction with dendritic cells dynamically regulates surface expression of the co-stimulatory receptor CD226 protein on murine T cells. J Biol Chem; 2011;286(45):39153-39163

Surdziel E, Cabanski M, Dallmann I, Lyszkiewicz M, Krueger A, Ganser A, Scherr M, Eder M. Enforced expression of miR-125b affects myelopoiesis by targeting multiple signaling pathways. Blood; 2011;117(16):4338-4348

Tikhonova AN, Van Laethem F, Hanada KI, Lu J, Pobezinsky LA, Hong C, Guinter TI, Jeurling SK, Bernhardt G, Park JH, Yang JC, Sun PD, Singer A. alphabeta T Cell Receptors that Do Not Undergo Major Histocompatibility Complex-Specific Thymic Selection Possess Antibody-like Recognition Specificities. Immunity; 2012;36(1):79-91

Warlich E, Kuehle J, Cantz T, Brugman MH, Maetzig T, Galla M, Filipczyk AA, Halle S, Klump H, Scholer HR, Baum C, Schroeder T, Schambach A. Lentiviral vector design and imaging approaches to visualize the early stages of cellular reprogramming. Mol Ther; 2011;19(4):782-789

Wen T, Mingler MK, Blanchard C, Wahl B, Pabst O, Rothenberg ME. The Pan-B Cell Marker CD22 Is Expressed on Gastrointestinal Eosinophils and Negatively Regulates Tissue Eosinophilia. J Immunol; 2012;188(3):1075-1082

Wendland M, Willenzon S, Kocks J, Davalos-Misslitz AC, Hammerschmidt SI, Schumann K, Kremmer E, Sixt M, Hoffmeyer A, Pabst O, Förster R. Lymph node T cell homeostasis relies on steady state homing of dendritic cells. Immunity; 2011;35(6):945-957

Zietara N, Lyszkiewicz M, Krueger A, Weiss S. ICOS-dependent stimulation of NKT cells by marginal zone B cells. Eur J Immunol; 2011;41(11):3125-3134

Zoltan Veres T, Voedisch S, Spies E, Tschernig T, Braun A. Spatiotemporal and functional behavior of airway dendritic cells visualized by two-photon microscopy. Am J Pathol; 2011;179(2):603-609

Übersichtsarbeiten

Krueger A. A missing link in thymic dendritic cell development. Eur J Immunol; 2011;41(8):2145-2147

Prinz I. Dynamics of the interaction of gammadelta T cells with their neighbors in vivo. Cell Mol Life Sci; 2011;68(14):2391-2398

Prinz I, Föhse L. gammadelta T cells are not alone. Immunol Cell Biol; 2011;DOI: 10.1038/icb.2011.61

Abstracts

2011 wurden 45 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Krueger Andreas (PD Dr. rer. nat.): T cell development - progenitor characteristics homing requirements, and lineage decisions.

Prinz Immo (PD Dr. med.): Development and homeostasis of innate lymphocytes.

Prinz Immo (PD Dr. med.): Development and homeostasis of innate lymphocytes.

Promotionen

Bode, Constantin (Dr. rer. nat.): Metabolism and distribution of Sphingosine 1-phosphate in the context of lymphocyte circulation.

Haas, Jan Dominik (Dr. rer. nat.): Development and functional characteristics of IL-17 producing [gamma-delta] T cells.

Hadis, Usriansyah (Dr. rer. nat.): Cooperation of lymph nodes and intestinal lamina propria in FoxP3+ regulatory T cell mediated oral tolerance.

Höner, zu Siederdissen Christoph (Dr. med.): Entwicklung von T-Zellen in Chemokinrezeptor-defizienten Mäusen.

Saran, Namita (PhD M.Sc. M.Res.): Identification and characterization of physiologic T cell precursors and role of miRNAs in lymphoid lineage commitment.

Wahl, Benjamin (Dr. rer. nat.): Location matters: functional and phenotypic plasticity of lymph node stromal cells and eosinophils in the intestine.

Yu, Songfeng (Dr. med.): Tolerance to cardiac allografts under costimulation blockade is impeded in CCR7-deficient animals.

Master

Blume, Jonas (M.Sc. Biochemie): MicroRNAs in hematopoiesis.

Wissenschaftspreise

Namita Saran (PhD): Identification and Characterization of Physiologic T cell Precursors and Role of miRNAs in Lymphoid Lineage Commitment.

Benjamin Wahl (PhD): Location matters: Functional and phenotypic plasticity of lymph node stromal cells and eosinophils in the intestine.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Förster, Reinhold (Prof. Dr.): Mitglied im Beirat der Deutschen Gesellschaft für Immunologie; Mitglied im DFG-Fachkollegium 204; 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 zahlreiche Zeitschriften: Nature-Group, Immunity, Journal of Experimental Medicine, Journal of Immunology, European Journal of Immunology, International Journal of Cancer, Blood, Journal of Clinical Investigation und andere.

Pabst, Oliver (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, Broad Medical Research Program, Agence National de la Recherche (ANR); Gutachter für die Zeitschriften Nature, PNAS, Trends in Immunology, Journal of Immunology, European Journal und andere.

Könecke, Christian (Dr. med.): Mitglied der European Group of Blood and Marrow Transplantation; Gutachter für die Zeitschriften Bone Marrow Transplantation, Annals of Hematology und Annals of Transplantation.

Krueger, Andreas (Dr.): Gutachter für die DFG.

Prinz, Immo (Dr.): Mitglied der DGfI; Gutachter der Research Funding Competition of the Chilean National Fund for Scientific and Technological Development (FONDECYT), der Cancer Research UK; Gutachter für die Zeitschriften Journal of Immunology, European Journal of Immunology, Trends in Immunology und andere.

Bernhardt, Günter (Dr.): Gutachter für die Zeitschriften FEBS Journal und Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular 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

1. Untersuchung von Mechanismen der Signalübertragung/Genregulation
Übergeordnetes Ziel unserer Forschungstätigkeit ist ein besseres Verständnis von Mechanismen der Signalübertragung an der Schnittstelle zur Genregulation. Von besonderem Interesse ist dabei die Funktion des monozytären Zelltyps bei entzündlich-immunologischen und malignen Prozessen. Dabei wurde der Schwerpunkt auf zwei zentrale transkriptionelle Systeme gesetzt, nämlich NF-kappaB und C/EBP. Aufgrund der weitgefächerten Bedeutung dieser Transkriptionsfaktoren bzw. assoziierter Signalkaskaden wird von uns die pathophysiologische Relevanz bei unterschiedlichen Krankheitsprozessen untersucht, bei denen die monozytäre Zelle entweder immunologisch oder im Sinne des Tumorgeschehens beteiligt ist.
2. Molekulare Diagnostik
In diesen Projekten sollen molekulare Ansätze für verschiedene diagnostische Verfahren erarbeitet werden, z.B. Analyse der Pharmakogenetik bzw. Identifizierung diagnostischer und/oder prognostischer Marker bei verschiedenen Krankheitsbildern (Immunsuppression, Schlaganfall).
3. 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 wurde mit LC-MS/MS ein Referenzverfahren für das Immunsuppressivum Cyclosporin A aufgebaut. Nach erfolgreicher Etablierung ist die Entwicklung von Referenzverfahren für weitere Immunsuppressiva (Sirolimus, Everolimus, Tacrolimus) geplant.
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

Charakterisierung der molekularen Mechanismen der TNF-Toleranz

Einleitung:
TNF ist ein „Masterzytokin" der Immunabwehr und maßgeblich an der Regulation von entzündlichen Prozessen beteiligt. Die Toleranz gegenüber einer Stimulation mit TNF stellt dabei einen Mechanismus dar, der in der Lage ist, die TNF-abhängige Signaltransduktion negativ zu modulieren. Eine Präinkubation mit TNF über einen längeren Zeitraum führt zu einer signifikant verminderten Sensitivität gegenüber einer erneuten Stimulation mit diesem Zytokin. Dieses Phänomen spielt vermutlich bei entzündlichen Prozessen wie einer Sepsis oder bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen sowie bei malignen Entartungen eine wesentliche Rolle. Beim Auftreten einer Sepsis, die sowohl durch eine Hyperinflammation als auch durch eine Immunparalyse gekennzeichnet sein kann, scheint die TNF-Toleranz einen protektiven Effekt gegen eine überschießende Entzündungsreaktion zu besitzen. Eine dauerhafte Etablierung dieses Phänomens kann hingegen als ein Paradigma für die Paralyse des Immunsystems angesehen werden.

Ziel:
Das Ziel des Projektes war die Untersuchung der TNF-Toleranz im monozytären Zelltyp. Dabei sollten die verschiedenen Formen der TNF-Toleranz identifiziert sowie die zugrunde liegenden Mechanismen und die resultierenden funktionellen Effekte charakterisiert werden.

Etablierung der Bedingungen:
Für die durchgeführten Untersuchungen wurden als Goldstandard primäre humane Monozyten verwendet. In zeit- und konzentrationsabhängigen Experimenten konnte gezeigt werden, dass eine Präinkubationsphase von 48 h und TNF-Präinkubationsdosen von 40 bzw. 400 U/ml die optimalen experimentellen Bedingungen darstellen. Die Ausprägung einer Toleranz war sogar noch bis zu einer Konzentration von 25 U/ml nachweisbar. Aufgrund dieser Ergebnisse wurden für die nachfolgenden Experimente naive humane Monozyten für 48 h mit TNF-freiem (Kontrolle) bzw. mit TNF-haltigem Zellkulturmedium präinkubiert, um die TNF-Toleranz zu induzieren. Hierbei wurde sowohl eine hohe (400 U/ml) als auch eine niedrige TNF-Dosis (40 U/ml) eingesetzt, um differentielle, konzentrationsabhängige Einflüsse auf die Ausbildung der Toleranz zu untersuchen. Im Anschluss erfolgte eine kurzzeitige Exposition (Restimulation) der Zellen mit einer hohen TNF-Dosis (400 U/ml). Insgesamt wurden somit vier verschiedene experimentelle Situationen untersucht: Medium + Medium (M+M), Medium + 2 h hohe Dosis TNF (M+T), niedrige Dosis TNF (48 h) + hohe Dosis TNF (2 h) (40+T), hohe Dosis TNF (48 h) + hohe Dosis TNF (2 h) (400+T). In Monozyten von 20 gesunden Spendern konnte gezeigt werden, dass unter der Bedingung M+T eine bis zu 110-fache Induktion des Zytokins Interleukin 8 (IL-8) erfolgt, welches in allen unseren Experimenten als Read-out Parameter für die Toleranzausbildung fungierte. Als Kriterium für das Vorliegen einer Toleranz wurde der Quotient aus 400+T und M+T verwendet. Der resultierende Wert für das jeweils betrachtete Gen musste hierbei $\leq 0{,}25$ betragen. Dies entspricht einer Verminderung der mRNA-Expression um mindestens 75%. Bei 15 der 20 Spender konnten wir diese Situation vorfinden und bei den verbleibenden 5 Spendern zumindest noch eine partielle Ausprägung der Toleranz nachweisen.

Absolute Toleranz und Induktionstoleranz:
Für eine umfassendere, genomweite Untersuchung der TNF-Toleranz wurden insgesamt fünf Microarray-Experimente durchgeführt. In einem ersten Schritt erfolgte zunächst die Identifizierung aller TNF-responsiven Gene, wobei konsistent mindestens eine zweifache Induktion in allen durchgeführten Array-Analysen vorliegen musste. Durch dieses Vorgehen konnten insgesamt 360 Gene identifiziert werden. Im Anschluss hieran erfolgte die Selektion toleranter Gene unter Verwendung der o.g. Formel. Diese Form der Toleranz wird von uns als „absolute" Toleranz bezeichnet. Bei einer initialen Präinkubation mit 400 U/ml TNF wurden bei diesem Vorgehen 51 Gene identifiziert, von denen 11 zu einer Gruppe stark induzierbarer Gene gehören, die hauptsächlich durch Transkriptionsfaktoren der NF-kappaB- und AP 1-Familien reguliert werden. Unter der Bedingung 40+T erfüllten noch 24 Gene die genannten Toleranzbedingungen. Durch eine im Anschluss durchgeführte funktionelle Betrachtung der toleranten Gene war eine Gliederung in 4 verschiedene Gengruppen möglich: 1.) proinflammatorische Gene, 2.) Gene, die die Zellmigration, 3.) die Differenzierung, 4.) den Metabolismus beeinflussen. Ferner sind auch eine Reihe von Signalmolekülen sowie der Tissue Factor betroffen, der ein zentrales Protein im Rahmen der Koagulationskaskade darstellt.

Eine weitere von uns verfolgte Analysestrategie betrachtet das Phänomen der Toleranz über die Berechnung der Expressionsinduktion von toleranten Zellen: $(400+T)/(400+M) \leq 1{,}25$. Mittels dieser Auswertung werden Gene identifiziert, deren Expression nicht weiter induzierbar ist. Aus diesem Grund wurde diese Form der Toleranz als „Induktions-Toleranz" bezeichnet. Bei dieser Form konnten weitere zwei Untergruppen definiert werden: Gene, die unter 400+M geringer als unter M+T exprimiert werden bzw. Gene, deren Expression unter 400+M bzw. 400+T und unter M+T eine vergleichbare Expression aufweisen. Außerdem wurden im Rahmen dieser Untersuchungen 328 Gene

identifiziert, die erst nach einer 48 h andauernden Präinkubation mit TNF eine deutliche Steigerung der Expression aufwiesen. Von diesen Genen zeigten über 200 eine Induktions-Toleranz. Die Ergebnisse, die auf Microarray-Analysen basierten, wurden zusätzlich mithilfe der Real-Time quantitativen RT-PCR in primären Monozyten und der prämonozytären Zell-Linie THP-1 sowie auf Proteinebene verifiziert.

Einfluss der TNF-Toleranz auf die NF-kappaB-Signaltransduktion:
Der Mechanismus, der der TNF-Toleranz zugrunde liegt, betrifft im Besonderen die NF-kappaB-abhängige Signaltransduktion. In naiven Zellen führt die Stimulation mit TNF zu einer Aktivierung des IKK-Komplexes, in deren Folge es zu einer Phosphorylierung und anschließenden Degradation von IkappaBalpha und der Freisetzung von p50/p65 kommt. Eine Phosphorylierung von p65 führt schließlich zur Aktivierung der NF-kappaB-abhängigen Gentranskription. Im Gegensatz hierzu erfolgt in toleranten Zellen eine Assoziation von p65 mit dem Transkriptionsfaktor C/EBPbeta. Hierdurch wird eine Phosphorylierung von p65 unterbunden, was in einer Blockade der durch NF-kappaB regulierten Genexpression resultiert. Zusätzlich konnten wir zeigen, dass die Proteolyse von IkappaBalpha bei hohen TNF-Konzentrationen vollständig und bei niedrigen Konzentrationen zumindest noch teilweise beeinträchtigt ist.

Innerhalb dieser Studie konnte noch ein weiterer Mechanismus, der an der Ausbildung der Toleranz beteiligt zu sein scheint, identifiziert werden. Aufgrund der Array-Daten konnte eine erhöhte Expression der für das Protein p50 kodierenden mRNA festgestellt werden. In Form eines Homodimers ist dieses Protein in der Lage, als Repressor der NF-kappaB-abhängigen Genexpression zu fungieren. Auf Proteinebene konnte mittels Western-Blot-Analysen eine erhöhte p50 Konzentration nach 24- bzw. 48-stündiger Stimulation mit TNF beobachtet werden; dies ist konform mit den Ergebnissen, die für die mRNA-Expression erhalten wurden. Durch Gel-Shift-Experimente in toleranten Zellen wurde ebenfalls eine erhöhte Bindung von p50-enthaltenden Proteinkomplexen an NF-kappaB-Bindesequenzen nachgewiesen. In vorläufigen Untersuchungen mit Monozyten, die aus Sepsis-Patienten gewonnen wurden, konnten wir eine reduzierte IL-8 mRNA-Expression nach TNF-Stimulation in Kombination mit einem erhöhten p50-Niveau im Vergleich zu Monozyten von Intensiv-Patienten ohne Sepsis feststellen.

Modulation des AP-1 Signalweges im Rahmen der TNF-Toleranz:
Zusätzlich zum NF-kappaB-Signalweg war auch ein Einfluss der TNF-Toleranz auf den MAP-Kinase (MAPK) Signalweg zu beobachten. In toleranten Zellen liegt eine vollständige Inhibition der p38-Phosphorylierung vor, wohingegen die MAPK ERK nicht betroffen zu sein scheint.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass es zwei verschiedene Formen der TNF-Toleranz gibt: die absolute Toleranz und die Induktions-Toleranz. Im Zustand der TNF-Toleranz wird spezifisch die NF-kappaB-abhängige Transkription inhibiert. Dies erfolgt sowohl durch eine Erhöhung der (inhibitorisch wirkenden) p50-Konzentration, eine Inhibition der p65-Phosphorylierung und ein Ausbleiben der IkappaBalpha-Proteolyse. Überdies konnte eine Modulation des p38-MAPK-Signalwegs gezeigt werden.

Funktionelle Aspekte der TNF-Toleranz:
Die Auswirkungen der absoluten TNF-Toleranz betrifft vor allem proinflammatorisch wirkende Gene, wohingegen bei der Induktions-Toleranz ein breiteres Spektrum von Genen betroffen zu sein scheint. Die TNF-Toleranz beeinträchtigt somit sowohl die Genexpression, die Signaltransduktion als auch wichtige zelluläre Funktionen differentiell. Sie könnte daher eine zweite, selektivere Form des Schutzes neben der LPS-Toleranz gegen ein Überschießen der Immnunreaktion darstellen. Eine pathophysiologische Relevanz könnte vor allem in Situationen gegeben sein, in der die TNF-Toleranz zu stark oder zu schwach ausgeprägt ist.

■ Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.) Müller, Benjamin (Dr. rer. nat.) Vogt, Nico (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: SFB 566; Förderung: DFG (SFB 566), DGKL

Weitere Forschungsprojekte

Einfluss von C/EBPbeta auf die monozytäre Differenzierung

■ Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.), Huber, René (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.), Meyer, Johann (Dr. rer. nat.), Abteilung Experimentelle Hämatologie; Förderung: DGKL

Genexpressionsanalyse in Monozyten zur Identifizierung diagnostischer Marker bei Immunsuppression (Sepsis)

■ Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.), Vogt, Nico (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: SFB 566; Förderung: DFG (SFB 566)

Regulation des C/EBPbeta-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 LMTP-Signalprinzips in myelomonozytären Zellen am Beispiel von C/EBPbeta

■ Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.), Pietsch, Daniel (Dr. rer. nat.); Förderung: DGKL

Molekulare Diagnostik: Pharmakogenetik (Cytochrom P-450 bei Mammakarzinom bzw. bei psychiatrischen Erkrankungen); Genetische Polymorphismen (Zytokine und MMPs bei chronischen Lebererkrankungen); PCA3-RT-PCR vs. Proteomics; Diagnostische und prognostische Marker bei Schlaganfall

■ Projektleitung: Lichtinghagen, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: te Wildt, Bert Theodor (PD Dr. med.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychatrie und Psychotherapie; Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr. med.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe; Beil, Winfried (Prof. Dr. med.), Stichtenoth, Dirk (Prof. Dr. med.), Institut für Klinische Pharmakologie; Förderung: Boehringer Ingelheim, KKH

Entwicklung von Referenzsystemen für international standardisierte Messverfahren zur Bestimmung katalytischer Enzymkonzentrationen sowie für die Bestimmung von Pharmaka (z.B. Immunsuppressiva, Antiepileptika), Elektrolyt- und Substratkonzentrationen bzw. die pH-Messung

■ Projektleitung: Schumann, Gerhard (Prof. Dr. rer. nat.) Grote-Koska, Denis (Dr. rer. nat.); Förderung: DGKL

Originalpublikationen

Broese M, Toma I, Haasper C, Simon A, Petri M, Budde S, Wehmeier M, Krettek C, Jagodzinski M. Seeding a human tendon matrix with bone marrow aspirates compared to previously isolated hBMSCs - An in vitro study. Technol Health Care; 2011;19(6):469-479

Echtermeyer F, Harendza T, Hubrich S, Lorenz A, Herzog C, Mueller M, Schmitz M, Grund A, Larmann J, Stypmann J, Schieffer B, Lichtinghagen R, Hilfiker-Kleiner D, Wollert KC, Heineke J, Theilmeier G. Syndecan-4 signalling inhibits apoptosis and controls NFAT activity during myocardial damage and remodelling. Cardiovasc Res; 2011;92(1):123-131

Gutsch R, Kandemir JD, Pietsch D, Cappello C, Meyer J, Simanowski K, Huber R, Brand K. CCAAT/enhancer-binding protein beta inhibits proliferation in monocytic cells by affecting the retinoblastoma protein/E2F/cyclin E pathway but is not directly required for macrophage morphology. J Biol Chem; 2011;286(26):22716-22729

Huth KC, Quirling M, Lenzke S, Paschos E, Kamereck K, Brand K, Hickel R, Ilie N. Effectiveness of ozone against periodontal pathogenic microorganisms. Eur J Oral Sci; 2011;119(3):204-210

Kielstein JT, Veldink H, Martens-Lobenhoffer J, Haller H, Perthel R, Lovric S, Lichtinghagen R, Kliem V, Bode-Böger SM. Unilateral nephrectomy causes an abrupt increase an inflammatory mediators and a simultaneous decrease in plasma ADMA - a study in living kidney donors. Am J Physiol Renal Physiol; 2011;301(5):F1042-F1046

Pietsch D, Bernat G, Kahmann U, Staiger D, Pistorius EK, Michel KP. New insights into the function of the iron deficiency-induced protein C from Synechococcus elongatus PCC 7942. Photosynth Res; 2011;108(2-3):121-132

Schumann G, Klauke R, Canalias F, Bossert-Reuther S, Franck PF, Gella FJ, Jorgensen PJ, Kang D, Lessinger JM, Panteghini M, Ceriotti F. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C.

Part 9: Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of alkaline phosphatase International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) Scientific Division, Committee on Reference Systems of Enzymes (C-RSE)(1)). Clin Chem Lab Med; 2011;49(9):1439-1446

Schwettmann L, Rudowitz D, el Bendary O, Brand K, Bahr MJ, Lichtinghagen R. Effect of overexpression of metalloproteinases on TIMP-1 and procollagen IV gene expression in murine liver. Experimental and clinical hepatology; 2011;7(3-4):20-26

Willers J, Fasse S, Putschky N, Zeidler H, Pott HG, Bernateck M, Demary W, Hein R, Pham VV, Stange R, Uehleke B, Weidemann HF, Hoese G, Lichtinghagen R, Hahn A. Combined Add-on Supplementation of Omega-3 Fatty Acids, Vitamin E, Copper, and Selenium in Rheumatoid Arthritis. Food and nutrition sciences; 2011;2(7):714-723

Worthmann H, Kempf T, Widera C, Tryc AB, Goldbecker A, Ma YT, Deb M, Tountopoulou A, Lambrecht J, Heeren M, Lichtinghagen R, Wollert KC, Weissenborn K. Growth Differentiation Factor 15 Plasma Levels and Outcome after Ischemic Stroke. Cerebrovasc Dis; 2011;32(1):72-78

Buchbeiträge, Monografien

Lichtinghagen R, Bahr M, Bantel H. Labordiagnostik. In: Bahr M[Hrsg.]: Nichtinvasive Dignostik bei Lebererkrankungen. Bremen: UNI-MED, 2011. S. 15-29

Abstracts

2011 wurden 3 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.): Eingeladener Redner und Chairman bei verschiedenen Veranstaltungen; Wissenschadtlicher Sekretär der Stiftung für Pathobiochemie und Molekuklare Diagnostik der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL); Gutachter für folgende Institutionen: DFG, DGKL, div. Hochschulen; Gutachter für folgende Zeitschriften: European Journal of Immunology; 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. Die von Frau Prof. Dr. Iris Chaberny geleitete Krankenhaushygiene führt Forschungsarbeiten zur Epidemiologie nosokomialer Infektionen und zur Transmission nosokomialer Krankheitserreger sowie 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

Genomadaptation von Helicobacter pylori während der chronischen Infektion

Das gram-negative Bakterium Helicobacter pylori besiedelt die Magenschleimhaut bei mehr als 50% der Weltbevölkerung. Die Infektion wird in der Regel in der Kindheit erworben und bleibt als chronische Infektion in den meisten Fällen lebenslang bestehen, wenn keine spezifische antibiotische Therapie erfolgt oder die Bakterien durch eine Atrophie der Magenschleimhaut ihre ökologische Nische verlieren. Eine H. pylori-Infektion führt immer zu einer entzündlichen Infiltration der Magenschleimhaut (chronisch-aktive Typ B-Gastritis). Auf dem Boden dieser Gastritis entstehen bei 10-15% der Infizierten Folgekrankheiten wie Ulkuskrankheit, atrophische Gastritis, Magenadenokarzinom und maligne Lymphome des Mukosa-assoziierten Lymphgewebes (MALT-Lymphom).

Eine der Besonderheiten von Helicobacter pylori ist ausgeprägte genetische Heterogenität. Hohe Variabilität und Diversität werden durch zwei Hauptfaktoren erzeugt, eine im Vergleich zu anderen Bakterien hohe Mutationsrate und häufige Rekombinationsereignisse. Bei Vorliegen einer gemischten Kolonisation kann Rekombination so effizient sein, dass große Teile des Chromosoms innerhalb weniger Jahrzehnte zwischen zwei Stämmen ausgetauscht werden.

Obwohl in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte im Verständnis der Mechanismen genetischer Variation bei H. pylori während der chronischen Infektion erzielt wurden, sind zentrale Fragen zur Entstehung und biologischen Funktion genetischer Variabilität bei H. pylori bisher nicht geklärt. So ist bislang völlig offen, inwieweit diese genetische Plastizität zur Persistenz der Bakterien beiträgt, und welche Wirtsinteraktionsfaktoren ggf. durch Rekombination an das Wirtsindividuum adaptiert werden.

Unsere Arbeitsgruppe befaßt sich seit 1997 mit der genetischen Diversität von H. pylori. Wesentliche Ergebnisse unserer Arbeiten waren a) der Nachweis, dass Rekombination den wichtigsten Mechanismus bei der Entstehung genetischer Diversität darstellt, b) die Entdeckung, dass H. pylori in vivo rasche genetische Veränderungen zeigt, c) die Aufklärung der globalen Populationsstruktur von H. pylori und ihrer Beziehung zu menschlichen Wanderungsbewegungen und d) die Beschreibung der Variabilität des Genominhalts von H. pylori.

Genetische Veränderungen von H. pylori während der chronischen Infektion

Um die Entstehung genetischer Variabilität bei H. pylori in vivo zu charakterisieren, untersuchen wir Paare oder Serien von H. pylori-Isolaten, die sequenziell von Patienten isoliert wurden. Durch Untersuchung von mehrerer kurzer Genfragmente konnten wir bereits vor einigen Jahren zeigen, dass H. pylori sich während der chronischen Infektion sehr schnell verändert. Wenn eine Koinfektion mit mehreren H. pylori-Stämmen vorliegt, was in Ländern mit hoher Prävalenz sehr häufig vorkommt bzw. wahrscheinlich die Regel ist, werden mit hoher Frequenz kleine DNA-Fragmente mit einer mittleren Länge von 417 Basenpaaren zwischen den Stämmen ausgetauscht. Extrapolationen aufgrund der Daten erlaubten die Vorhersage, dass H. pylori innerhalb von 40 Jahren bis zu 50% des Genoms durch Rekombination austauschen kann. Im Gegensatz zu den häufigen Rekombinationsereignissen, bei denen kurze Fragmente homologer Gene ausgetauscht werden, sind Ereignisse, bei denen es zum Verlust oder zur Akquisition von ganzen Genen oder Gengruppen kommt, relativ selten, wie wir durch vergleichende Genomhybridisierungen mit Gesamtgenommicroarrays zeigen konnten.

Genomvergleiche bei sequenziellen Isolaten

Neue Sequenzierungverfahren wie die sog. 454-Technologie erlauben es seit einigen Jahren, komplette Genomsequenzen von Bakterien innerhalb weniger Tage zu generieren. Wir haben so zwölf Genomsequenzen von drei Paaren und zwei Tripletts sequenzieller H. pylori-Isolate charakterisiert. Für die Sequenzierung ausgewählt wurden einerseits Stämme von chronisch infizierten Patienten aus Kolumbien, sowie ein Stammpaar aus einer Impfstoffstudie, bei der Freiwillige mit H. pylori infiziert wurden und die Bakterien nach drei Monaten rekultiviert wurden. Die Ergebnisse bestätigen zum einen unsere früheren Vorhersagen: Sowohl Mutations- und Rekombinationsfrequenzen als auch die Medianwerte für die Länge der importierten Fragmente (295 und 430 Bp) liegen innerhalb der Konfidenzintervalle der früheren Studie. Der Vergleich der Paare auf Gesamtgenomebene lieferte aber darüber hinaus zahlreiche weitere, zum Teil unerwartete Ergebnisse. Besonders interessant ist die Beobachtung, dass die Importereignisse nicht gleichmäßig auf dem Chromosom verteilt, sondern häufig in großen Gruppen angeordnet sind (Abb. 1). Die wahrscheinlichste Erklärung für das Vorkommen von Gruppen von Importen ist, dass zumindest manchen Importereignissen die Aufnahme eines großen DNA-Fragments vorausging, das dann in multiplen kleinen Fragmenten ins Chromosom integriert wurde. Alternativ könnte zunächst ein großes Fragment der Donor-DNA ins Chromosom einer Rezipienten-Zelle aufgenommen worden sein, das dann durch Aufnahme von kleinen Fragmenten von DNA anderer Bakterien des Rezipienten-Stamms

wieder abschnittsweise „repariert" wurde. Die genomweite Sequenzanalyse dieser beiden Stammpaare gibt wichtige Hinweise auf die Mechanismen des DNA-Austausches während der chronischen Infektion. Bisher wird angenommen, dass natürliche Transformation mit Integration sehr kleiner DNA-Fragmente der vorherrschende Mechanismus der DNA-Übertragung zwischen Stämmen ist. Unsere Daten lassen es als sehr wahrscheinlich erscheinen, dass durch Transformation und/oder Konjugation wesentlich größere DNA-Fragmente in die Rezipientenzelle aufgenommen werden. Mechanismen dieser Aufnahme sind ein Gegenstand unserer aktuellen Forschungsarbeiten.

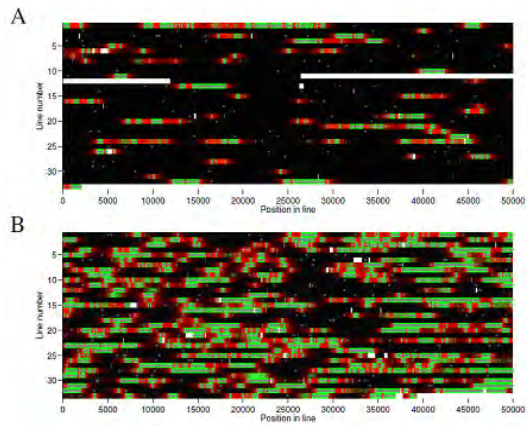


Abb. 1: Analyse des Alignments zweier Genompaare von sequenziell gewonnenen H. pylori-Isolaten mit Hilfe eines Hidden Markov-Modells (X. Didelot). Jede Zeile entspricht 50 kBp. Schwarz: klonale Sequenzabschnitte (keine Rekombination), grün: Import, rot: nicht-importierte Region innerhalb einer Gruppe von Importen, weiß: Bereiche ohne Alignment. Der große weiße Bereich in Bildteil A (Z. 10/11) korrespondiert mit dem Verlust der cag-Pathogenitätsinsel in Isolat NQ1712. Die Intensität der Farben reflektiert den Grad der statistischen Sicherheit. Mod. aus Kennemann et al., PNAS 2011.

Wir haben weiterhin die Frage gestellt, ob Importereignisse zufällig verteilt sind oder ob sich funktionelle Gruppen von Genen identifizieren lassen, die besonders häufig von Importereignissen betroffen sind. Während die meisten funktionellen Kategorien von Genen keine signifikanten Unterschiede der Importfrequenzen aufwiesen, war in beiden Stammpaaren die Importhäufigkeit in der Genfamilie der hop-Gene signifikant erhöht (Abb. 2). Diese Familie von paralogen Genen kodiert für Außenmembranproteine. Sie ist von besonderem Interesse, weil praktisch alle bisher charakterisierten Adhäsine von H. pylori zu dieser Familie gehören. Die Befunde dafür, dass die Gene dieser Familie einer starken diversifizierenden Selektion unterliegen, die Bakterien mit rekombinanten hop-Genen einen Fitnessvorteil verleiht.

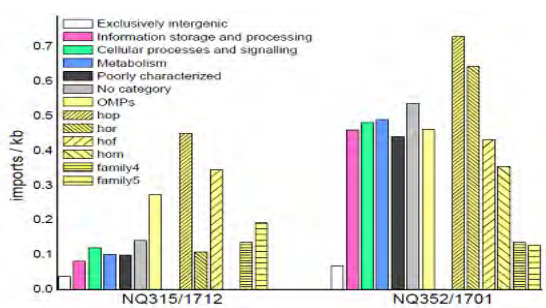


Abb. 2: Häufigkeit von Importereignissen bei den sequenziellen Genompaaren NQ315/1712 und NQ352/1701 in Abhängigkeit von funktionellen Genkategorien. Die Familie der hop-Gene war die einzige Gruppe von Genen, die in beiden Stammpaaren im Vergleich zu den anderen Kategorien eine signifikant erhöhte Frequenz von Importen aufwies. In einem der Paare (NQ315/1712) war die Importfrequenz außerdem für die Familie der hof-Gene hochsignifikant erhöht. Die wahrscheinlichste Ursache für die erhöhte Importfrequenz ist diversifizierende (positive) Selektion. Mod. aus Kennemann et al., PNAS 2011.

Zusätzlich zu den Isolaten von bereits seit langem bestehenden chronischen Infektionen haben wir die Genomsequenzen für ein Paar von Stämmen aus einer von Dr. Toni Aebischer, Prof. Thomas Meyer und Prof. Martin Zeitz in Berlin durchgeführten Impfstoffstudie analysiert. Es handelt sich dabei um den „Challenge-Stamm" BCM 100-H1, der zur Infektion von Freiwilligen benutzt wurde, um die Impfstoffwirksamkeit zu evaluieren, sowie um ein Isolat, das aus einem Freiwilligen, der keinen Impfstoff erhalten hatte, nach drei Monaten kultiviert wurde. Diese Isolate haben also gegenüber den Isolaten aus Kolumbien den Vorteil, dass der Zeitraum zwischen Infektion und Reisolation genau bekannt ist. Der Vergleich der Genomsequenzen dieser beiden Isolate zeigte, dass die Zahl der Veränderungen auch in Anbetracht der kurzen Beobachtungszeit im Vergleich zu den kolumbianischen Isolaten sehr gering war. Es war kein einziges Rekombinationsereignis nachweisbar und nur drei Punktmutationen. Ein besonders interessantes Ergebnis aus diesem Genomvergleich betrifft das Gen hopZ, das für ein wahrscheinliches Adhäsin von H. pylori kodiert, dessen Ligand bisher noch nicht identifiziert wurde. Dieses Gen, das einen Dinukleotidrepeat enthält, der Phasenvariation ermöglicht, war im Challenge-Stamm H1 inaktiv, aber im Stamm 8A3 und 16 von 17 zusätzlichen Reisolat-Klonen, die aus dem selben Freiwilligen isoliert wurden, aktiv, was für eine starke Selektion für die Expression während der akuten Infektion bzw. der Etablierung der chronischen Infektion spricht.

Neue Hochdurchsatztechnologien wie die an der MHH etablierte 454-Sequenzierung ermöglichen uns tiefe Einblicke in die Mikroevolution von Krankheitserregern während der laufenden Infektion. Dies hat das Potenzial, die Anpassung der Krankheitserreger an den Wirt, aber auch die Reaktionen auf eine Immunantwort, sei sie natürlich oder durch Impfung besser zu verstehen.

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.), MHH, Inst. für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene; Didelot, Xavier (PhD), University of Oxford; Thomas F. Meyer (Prof. Dr. rer. nat.), Toni Aebischer (Dr. rer. nat.), Max Planck Institut für Infektionsbiologie, Berlin; Marcus Droege (Dr. rer. nat.), Roche Diagnostics; Pelayo Correa (Prof. Dr. med.), Vanderbilt University, Nashville, TN, USA; Förderung: DFG (SFB 900, IRTG 1273), BMBF

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.), Abt. Exp. Pneumologie, MHH; Förderung: DFG, SFB 587, Teilprojekt A11

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: Schinzer, Dieter (Prof. 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 Borstel; Förderung: Niedersächsischer Verein zur Bekämpfung der Tuberkulose, Lungen- und Bronchialerkrankungen e. V.

Bessere Compliance bei der Händehygiene reduziert Infektionen und Kosten - welcher Weg führt zum Erfolg?

■ Projektleitung: Graf, Karolin (Dr. med.); Kooperationspartner: Lange, Karin (Prof. Dr. rer. nat.), Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie, MHH, von Lengerke, Thomas (PD Dr. phil.), Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie, MHH, Chaberny, Iris F. (Prof. Dr. med.), Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH; Förderung: HiLF und Eckleben Stiftung

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.), Inst. für Mikrobiologie und Tierseuchen, FU Berlin, Gálan, Jorge E. (D.V.M., PhD.), Section of Microbial Pathogenesis, Yale University, USA; Förderung: DFG NV

The role of peptide catabolism on the colonization and growth dynamics of Campylobacter jejuni

■ Projektleitung: Hofreuter, Dirk (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schomburg, Dietmar (Prof. Dr. rer. nat.), Inst. für Biochemie, Biotechnologie und Bioinformatik, TU Braunschweig, Tegge, Werner (Dr. rer. nat.), HZI, Braunschweig, Bertram, Ralph (Dr. rer. nat.), Abt. für Mikrobielle Genetik, Universität Tübingen, Sharma, Cynthia (Dr. rer. nat.), Zentrum für Infektionsforschung, Universität Würzburg, Eisenreich, Wolfgang (PD Dr. rer. nat.), Fakultät für Chemie, TU München, Valentin-Weigand, Peter (Prof. Dr. med. vet.), Tierärztliche Hochschule Hannover; Förderung: DFG NV

Food-borne zoonotic infections of humans (FBI-Zoo), zweite Förderphase, Teilprojekt Rolle des Stoffwechsels von Campylobacter ssp. für die habitatspezifische Kolonisierung

■ Projektleitung: Hofreuter, Dirk (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.), Inst. für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH, Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.), Inst. für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH, Wieler, Lothar (Prof. Dr. med. vet.), FU Berlin; Förderung: BMBF, DLR

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.); Kooperationspartner: Schomburg, Dietmar (Prof. Dr. rer. nat), TU Braunschweig, Rohde, Manfred (Dr. rer. nat.), HZI, Braunschweig, Gálan, Jorge E. (D.V.M., PhD.), Section of Microbial Pathogenesis, Yale University, USA; Förderung: Zentrum für Infektionsbiologie DEWIN

Die Rolle antimikrobieller Peptide bei der Etablierung und Erhaltung der Darmhomöostase

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.), Med. 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.), Med. 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 Wirtsempfindllichkeit 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

Spacial and temporal changes of the intestinal epithelial gene expression and its functional role for mucosal homeostasis

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Förderung: Exzellenzinitiative, Promotionsstipendium im Studiengang Infektionsbiologie / HBRS

Pattern molecule synthesis during colonization and infection

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ljunggren, Hans-Gustaf (Prof., M.D., PhD.), Karolinska Institute, Stockholm, Schweden, Pabst, Oliver (Prof. Dr. rer. nat.), Immunologie, MHH; 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.), Med. Mikrobiologie, MHH, Masucci, Maria (Prof., M.D., Ph.D.), Karolinska Institutet, Stockholm, Schweden; Förderung: DFG, SFB 900, Teilprojekt B6

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, Loewen, Peter (Prof., Ph.D.), University of Manitoba, Canada, Gerlach, Roman (Dr. rer. nat.), Robert Koch-Institut, Wernigerode; 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.), Med. Mikrobiologie, MHH; Rhen, Mikael (Prof., Ph.D.), Karolinska Institute, Stockholm, Schweden, Hofreuter, Dirk (Prof. Dr. rer. nat.), Med. Mikrobiologie, MHH; 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, Büttner, Falk (Prof. Dr. rer. nat.), Zelluläre Chemie, MHH; Förderung: DFG NV

Diversität von Helicobacter pylori: Rolle in Pathogenese, Antibiotikaresistenz und der Umgehung natürlicher und impfstoffinduzierter Immunreaktionen (ERA-NET Pathogenomics/Verbund HELDIVPAT)

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.),

Med. Mikrobiologie, MHH, Machado, José (Prof., Ph.D.), Univ. of Porto, Portugal, Boneca, Ivo (Dr.), Institut Pasteur, Paris, Frankreich, Haas, Rainer (Prof., Ph.D.), Max von Pettenkofer-Institut, München, Malfertheiner, Peter (Prof., M.D.), Abt. für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektionskrankheiten, Univ. Magdeburg; 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, Hofreuter, Dirk (Prof. Dr. rer. nat.), Med. Mikrobiologie, MHH, Schomburg, Dietmar (Prof. Dr. rer. nat.), TU Braunschweig; Förderung: BMBF, DLR

Rolle des Stoffwechsels von Campylobacter ssp. für die habitatspezifische Kolonisierung, Projekt im Netzwerk FBI-Zoo, zweite Förderphase, 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, Tedin, Karsten (Dr. rer. nat.), 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

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.), 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: SFB 621 und Zentrum für Infektionsbiologie

Zytokine als Regulatoren der Anaphylatoxinwirkung (Die Rolle des Komplementsystems bei entzündlichen Darmerkrankungen im Tiermodell)

■ Projektleitung: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Monk, Peter (Ph.D.), Department of Infection and Immunity, The University of Sheffield Medical School, Great Britain, 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: Wetsel, Rick A. (Prof. Dr.), Brown Foundation Institute of Molecular Medicine, University of Texas, Health Science Center at Houston, USA, Bleich, André (Prof. Dr. med. vet.), Wedekind, Dirk (PD Dr. med. vet.), Glage, Silke (Dr. med. vet.), Zentrales Tierlabor, MHH, Tuemmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.), Munder, Antje (Dr. med. vet.), Klinische Forschergruppe, Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH, Dittrich, Anna-Maria (Dr. med.), Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH; Förderung: DFG, SFB 587, Teilprojekt A16

Identifizierung und Charakterisierung von kulturbedingungsabhängigen Virulenzfaktoren im Verbund Zoonotische Chlamydien

■ Projektleitung: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Sachse, Konrad (Dr. rer. nat.), Friedrich Loeffler-Institut (Federal Research Institute for Animal Health), Jena; Förderung: BMBF, DLR, Teilprojekt 9

Chlamydial virulence factors related to the complement system and culture conditions

■ Projektleitung: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Rhen, Mikael (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.), Glage, Silke (Dr. med. vet.), Zentrales Tierlabor, 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, Pneumologie und Immunologie, Berlin, Rüssmann, Holger (Prof. Dr. med.), Wagner, Sonja, Helios-Klinik Emil von Behring, Berlin; Förderung: Robert-Koch-Institut, Berlin

Molekulare Grundlagen der Pathogenität von Helicobacter hepaticus in murinen Modellen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen

■ 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 Helicobacter 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 of Helicobacter pylori 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

Diversität von Helicobacter pylori: Rolle in Pathogenese, Antibiotikaresistenz und der Umgehung natürlicher und impfstoffinduzierter Immunreaktionen (ERA-NET Pathogenomics/Verbund HELDIVPAT)

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.), Med. Mikrobiologie, MHH, Machado, José (Prof., Ph.D.), Univ. of Porto, Portugal; Boneca, Ivo (Dr.), Institut Pasteur, Paris, Frankreich, Haas, Rainer (Prof., Ph.D.), Max von Pettenkofer-Institut, München, Malfertheiner, Peter (Prof., M.D.), Abt. für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektionskrankheiten, Univ. Magdeburg; Förderung: BMBF, Projektträger Jülich

Food-borne zoonotic infections of humans (FBI-Zoo) zur Epidemiologie, Pathogenese und Wirtsspezifität von bakteriellen zoonotischen Erkankungen des Gastrointestinaltrakts

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.), Med. 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.) und Mitarbeiter, Klinik für HTTG-Chirurgie, MHH; Förderung: BMBF, DLR

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, HZI

MRSA plus Netzwerk der Region Hannover

■ Projektleitung: Chaberny, Iris F. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Behrends, Hans-Bernhard (Dr. med.), Fachbereich Gesundheit Region Hannover

Aktion Saubere Hände - Compliance Beobachtungen und Surveillance nosokomialer Infektionen

■ Projektleitung: Chaberny, Iris F. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Mente, Jürgen, Abt. Klinikangelegenheiten, MHH

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. (Prof. Dr. med.), Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Arbeitsbereich Krankenhaushygiene, MHH

Systematische Analyse von nosokomialen Ausbrüchen

■ Projektleitung: Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Gastmeier, Petra (Prof. Dr. med.), Charité Berlin

Erregerspektrum bei ERCP-assoziierten Cholangitiden

■ Projektleitung: Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Lankisch, Tim (Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH

Originalpublikationen

Barkhausen T, Tschernig T, Rosenstiel P, van Griensven M, Vonberg RP, Dorsch M, Mueller-Heine A, Chalaris A, Scheller J, Rose-John S, Seegert D, Krettek C, Waetzig GH. Selective blockade of interleukin-6 trans-signaling improves survival in a murine polymicrobial sepsis model. Crit Care Med; 2011;39(6):1407-1413

Bourgeois C, Majer O, Frohner IE, Lesiak-Markowicz I, Hildering KS, Glaser W, Stockinger S, Decker T, Akira S, Müller M, Kuchler K. Conventional dendritic cells mount a type I IFN response against Candida spp. requiring novel phagosomal TLR7-mediated IFN-beta signaling. J Immunol; 2011;186(5):3104-3112

Chaberny IF, Ott E. Multiresistente Erreger in der Chirurgie. Unfallchirurg; 2011;114(3):193-196

Dahlke K, Wrann CD, Sommerfeld O, Sossdorf M, Recknagel P, Sachse S, Winter SW, Klos A, Stahl GL, Ma YX, Claus RA, Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC. Distinct different contributions of the alternative and classical complement activation pathway for the innate host response during sepsis. J Immunol; 2011;186(5):3066-3075

Denkel LA, Horst SA, Rouf SF, Kitowski V, Böhm OM, Rhen M, Jäger T, Bange FC. Methionine sulfoxide reductases are essential for virulence of salmonella typhimurium. PLoS One; 2011;6(11):e26974

Dian C, Vitale S, Leonard GA, Bahlawane C, Fauquant C, Leduc D, Muller C, de Reuse H, Michaud-Soret I, Terradot L. The structure of the Helicobacter pylori ferric uptake regulator Fur reveals three functional metal binding sites. Mol Microbiol; 2011;79(5):1260-1275

Föhse L, Suffner J, Suhre K, Wahl B, Lindner C, Lee CW, Schmitz S, Haas JD, Lamprecht S, Koenecke C, Bleich A, Hämmerling GJ, Malissen B, Suerbaum S, Förster R, Prinz I. High TCR Diversity ensures optimal Function and Homeostasis of FoxP3(+) Regulatory T cells. Eur J Immunol; 2011;41(11):3101-3113

Graf K, Chaberny IF, Vonberg RP. Beliefs about hand hygiene: A survey in medical students in their first clinical year. Am J Infect Control; 2011;39(10):885-888

Graf K, Mohammad Khani S, Ott E, Mattner F, Gastmeier P, Sohr D, Ziesing S, Chaberny IF. Five-Years Surveillance of invasive Aspergillosis in a University Hospital. BMC Infect Dis; 2011;11(1):163

Gripp E, Hlahla D, Didelot X, Kops F, Maurischat S, Tedin K, Alter T, Ellerbroek L, Schreiber K, Schomburg D, Janssen T, Bartholomaus P, Hofreuter D, Woltemate S, Uhr M, Brenneke B, Gruening P, Gerlach G, Wieler L, Suerbaum S, Josenhans C. Closely related Campylobacter jejuni strains from different sources reveal a generalist rather than a specialist lifestyle. BMC Genomics; 2011;12(1):584

Hornef M, Josenhans C. A Nod toward understanding Crohn's pathology. Nat Med; 2011;17(7):785-787

Jaeckisch N, Yang I, Wohlrab S, Glöckner G, Kroymann J, Vogel H, Cembella A, John U. Comparative Genomic and Transcriptomic Characterization of the Toxigenic Marine Dinoflagellate Alexandrium ostenfeldii. PLoS One; 2011;6(12):e28012

Kennemann L, Didelot X, Aebischer T, Kuhn S, Drescher B, Droege M, Reinhardt R, Correa P, Meyer TF, Josenhans C, Falush D, Suerbaum S. Helicobacter pylori genome evolution during human infection. Proc Natl Acad Sci U S A; 2011;108(12):5033-5038

Martin M, Christiansen B, Caspari G, Hogardt M, von Thomsen AJ, Ott E, Mattner F. Hospital-wide outbreak of Burkholderia contaminans caused by prefabricated moist washcloths. J Hosp Infect; 2011;77(3):267-270

Mashaqi B, Marsch G, Shrestha M, Graf K, Stiesch M, Chaberny IF, Haverich A, Kuehn C. Antibiotic pretreatment of heart valve prostheses to prevent early prosthetic valve endocarditis. J Heart Valve Dis; 2011;20(5):582-586

Meyer E, Ziegler R, Mattner F, Schwab F, Gastmeier P, Martin M. Increase of patients co-colonised or co-infected with methicillin-resistant Staphylococcus aureus, vancomycin-resistant Enterococcus faecium or extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. Infection; 2011;39(6):501-506

Muller C, Bahlawane C, Aubert S, Delay CM, Schauer K, Michaud-Soret I, De Reuse H. Hierarchical regulation of the NikR-mediated nickel response in Helicobacter pylori. Nucleic Acids Res; 2011;39(17):7564-7575

Niel-Weise BS, Gastmeier P, Kola A, Vonberg RP, Wille JC, van den Broek PJ, Bed Head Elevation Study Group T. An evidence-based recommendation on bed head elevation for mechanically ventilated patients. Crit Care; 2011;15(2):R111

Nienhoff U, Kadlec K, Chaberny IF, Verspohl J, Gerlach GF, Kreienbrock L, Schwarz S, Simon D, Nolte I. Methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius among dogs admitted to a small animal hospital. Vet Microbiol; 2011;150(1-2):191-197

Nienhoff U, Kadlec K, Chaberny IF, Verspohl J, Gerlach GF, Schwarz S, Kreienbrock L, Nolte I, Simon D. Methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius among cats admitted to a veterinary teaching hospital. Vet Microbiol; 2011;153(3-4):414-416

Potapova A, Albat C, Hasemeier B, Haeussler K, Lamprecht S, Suerbaum S, Kreipe H, Lehmann U. Systematic cross-validation of 454 sequencing and pyrosequencing for the exact quantification of DNA methylation patterns with single CpG resolution. BMC Biotechnol; 2011;11:6

Pott J, Mahlakoiv T, Mordstein M, Duerr CU, Michiels T, Stockinger S, Staeheli P, Hornef MW. IFN-{lambda} determines the intestinal epithelial antiviral host defense. Proc Natl Acad Sci U S A; 2011;108(19):7944-7949

Thon S, Graf K, Suerbaum S, Vonberg RP. Chirurgen sind am häufigsten von mehrphasischen nosokomialen Ausbruchen betroffen - Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche. Zentralbl Chir; 2011;136(1):74-78

Wiehlmann L, Cramer N, Ulrich J, Hedtfeld S, Weissbrodt H, Tümmler B. Effective prevention of Pseudomonas aeruginosa cross-infection at a cystic fibrosis centre - Results of a 10-year prospective study. Int J Med Microbiol; 2011;DOI: 10.1016/j.ijmm.2011.11.001

Zhuchenko E, Graf K, Vonberg RP. Multiresistente gramnegative Erreger in Ausbrüchen. Hygiene & Medizin; 2011;36(11):440-448

Übersichtsarbeiten

Beckmann A, Doebler K, Schaefer E, Koetting J, Gastmeier P, Graf K. Sternal surgical site infection prevention - is there any room for improvement? Eur J Cardiothorac Surg; 2011;40(2):347-351

Chaberny IF, Graf K. Strategien zur Prävention von postoperativen Wundinfektionen. Unfallchirurg; 2011;114(3):236-240

Chassin C, Hornef MW. Between vigilance and tolerance: the immune function of the intestinal epithelium. Cell Mol Life Sci; 2011;68(22):3619-3621

Chassin C, Tourneur E, Bens M, Vandewalle A. A role for collecting duct epithelial cells in renal antibacterial defences. Cell Microbiol; 2011;13(8):1107-1113

Danzmann L, Gastmeier P, Vonberg RP. Ausbrüche durch infizierte oder kolonisierte Mitarbeiter in Krankenhäusern. Krankenh hyg up2date; 2011;6(03):205,216-216

Decker E, Hornef M, Stockinger S. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. Gut Microbes; 2011;2(2):91-98

Duerr CU, Hornef MW. The mammalian intestinal epithelium as integral player in the establishment and maintenance of host-microbial homeostasis. Semin Immunol; 2012;24(1):25-35

Gatermann S, Chaberny IF, Pletz M, Schaaf B. Multiresistente pulmonale Erreger auf der Intensivstation. Pneumologe; 2010;7(6):412-422

Graf K, Ott E, Vonberg RP, Kuehn C, Schilling T, Haverich A, Chaberny IF. Surgical site infections-economic consequences for the health care system. Langenbecks Arch Surg; 2011;396(4):453-459

Hannan MM, Husain S, Mattner F, Danziger-Isakov L, Drew RJ, Corey GR, Schueler S, Holman WL, Lawler LP, Gordon SM, Mahon NG, Herre JM, Gould K, Montoya JG, Padera RF, Kormos RL, Conte JV, Mooney ML. Working formulation for the standardization of definitions of infections in patients using ventricular assist devices. J Heart Lung Transplant; 2011;30(4):375-384

Husain S, Mooney ML, Danziger-Isakov L, Mattner F, Singh N, Avery R, Ison M, Humar A, Padera RF, Lawler LP, Fisher A, Drew RJ, Gould KF, Sole A, Studer S, Munoz P, Singer LG, Hannan M, ISHLT Infectious Diseases Council Working Group on Definitions. A 2010 working formulation for the standardization of definitions of infections in cardiothoracic transplant recipients. J Heart Lung Transplant; 2011;30(4):361-374

Renz H, Brandtzaeg P, Hornef M. The impact of perinatal immune development on mucosal homeostasis and chronic inflammation. Nat Rev Immunol; 2011;12(1):9-23

Stockinger S, Hornef MW, Chassin C. Establishment of intestinal homeostasis during the neonatal period. Cell Mol Life Sci; 2011;68(22):3699-3712

Buchbeiträge, Monografien

Hansen S, Vonberg RP. Pathogen transmission in the healthcare setting. In: Foley Steven L, Chen AY, Simjee S, Zervos MJ[Hrsg.]: Molecular techniques for the study of hospital acquired infection. Hoboken, N.J.: Wiley-Blackwell, 2011. S. 23-38

Suerbaum S. Helicobacter pylori. In: Darai G, Hindermann M, Hinz E, Sonntag HG[Hrsg.]: Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen: Erreger, Symptome, Diagnose, Therapie und Prophylaxe. 4., vollständig überarb. und aktualisierte Aufl.Berlin: Springer, 2012. S. 63-67

Abstracts

2011 wurden 56 Abstracts publiziert.

Promotionen

Coombs, Nina (Dr. rer. nat.): Helicobacter pylori affects ubiquitin-related pathways and components within the human host cell.

Dolowschiak, Tamas: Cell-cell communication as essential component of the epithelial innate host defence.

Förster, Valentina Ingrid (Dr. med.): Postnatale Expressionsanalyse epithelialer Faktoren der mukosalen Immunabwehr im Dünndarm von Mäusen.

Mohammad-Khani, Somayeh (Dr. med.): Surveillance für invasive Aspergillosen an einem Universitätsklinikum.

Pott, Johanna (Dr. rer. nat.): Epithelial host response to infections of the neonatal enteric mucosa.

Master

Hoff, Kirstin (M.Sc.): Reinigung und Charakterisierung des putativen Helicobacter pylori cagPAI-Effektorproteins CagN und Optimierung der Reinigung des cagPAI-Strukturproteins CagL.

Tschirner, Sarah (M.Sc. Biochemie): Quantifizierung zyklischer Dinukleosidmonophosphate und weiterer Nukleotidspezies in Campylobacter und Untersuchung von deren Einfluss auf den bakteriellen Phänotyp.

Venzke, Annika (M.Sc.): Identifizierung immunmodulatorischer Faktoren von Helicobacter-Spezies auf TLR/TRAF6-abhängige Signalvorgänge in humanen Epithelzellen.

Vorwerk, Hanne (M.Sc.): Untersuchung des Aminosäuremetabolismus und der N-Lysin-Acetylierung in Campylobacter jejuni.

Bachelor

Rademacher, Sebastian (B.Sc.): Untersuchung des Intermediärmetabolismus von Campylobacter jejuni.

Stipendien

Dürr, Claudia (Dr. rer. nat.): Postdoctoral Fellowship from the German National Academy of Sciences Leopoldina.

Graf, Karolin (Dr. med.): Jahresstipendium der Elke und Dr. Rolf Eckleben-Stiftung für die Förderung ihrer Forschungen „Bessere Compliance bei der Händehygiene reduziert Infektionen und Kosten - welcher Weg führt zum Erfolg?".

Pott, Johanna (Dr. rer. nat.): EMBO Postdoctoral Fellowship.

Stockinger, Silvia (Dr. rer. nat.): APART-Stipendium der Österreichischen Akademie der Wissenschaften für das Projekt „Regulation of enteric antimicrobial host defence during development and disease".

Wissenschaftspreise

Chassin, Cecilia (Dr. rer. nat.): Postdoktoranden-Preis der Robert-Koch-Stiftung.

Dolowschiak, Tamas (Ph.D.): HIRSIB-Preis für seine Arbeit „Cell-cell communications as essential component of the epithelial innate host defence".

Graf, Karolin (Dr. med.): HiLF-Förderung für ihre Forschungen „Bessere Compliance bei der Händehygiene reduziert Infektionen und Kosten - welcher Weg führt zum Erfolg?".

Kirsten, Hoff (M. Sc.): Preis für das Wintersemester 2010/2011 im 3. Semester des Masterstudiengangs Biomedizin (gemeinsam mit Jennifer Paijo)

Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.): 2. Platz beim Lehrpreis Medizin für Dozentinnen und Dozenten im akademischen Jahr 2011/2012 für das 3. Studienjahr.

Auszeichnungen

Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.): Wahl zum Mitglied der Nationalakademie Leopoldina.

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); Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina - Nationale Akademie der Wissenschaften; 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 HELDIVPAT im ERA-NET PathoGenomics; Mitglied des Wiss. Beirats des Zentrums für Infektionsforschung der Universität Würzburg (ZINF); Mitglied des Wiss. Beirats der BMBF-Fördermaßnahme Medizinische Infektionsgenomik; Sprecher des Standorts „Hannover-Braunschweig" im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF); Editor der Archives of Microbiology; Editorial Board Mitglied des International Journal of Medical Microbiology; Editorial Board Member Scientific Reports (Nature Publishing Group); Gutachter für PNAS; Gutachter für Molecular Microbiology; Gutachter für Gastroenterology.

Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.): Gutachter für European Respiratory Journal; Gutachter für Annals of Hematology; Gutachter für Journal Basic Microbiology; Gutachter für Microbiology; Gutachter für PLoS ONE.

Chaberny, Iris F. (Prof. 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 Deutsches Ärzteblatt international; Gutachter für International Journal of Hygiene and Environmental Health.

Hofreuter, Dirk (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter für PLoS One; Gutachter für German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development.

Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.): Gutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft; Gutachter der Meningitis Foundation, Großbritannien; Gutachter des Zentrums für Chronische Immundefizienz, Freiburg; Editorial Board Mitglied von Journal of Innate Immunity; Gutachter für Cell Host & Microbe; Gutachter für Immunology and Cell Biology; Gutachter für Journal of Molecular Medicine; Gutachter für Infection and Immunity; Gutachter für Science; Gutachter für PLoS One; Gutachter für Journal of Immunology.

Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft; 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; Koordinator des Moduls Mikrobiologie II (für Naturwissenschaftler) im Bachelorstudiengang „Biologie" des ZEB Hannover; Koordinator des Moduls Medizinische Mikrobiologie (für Naturwissenschaftler) im Masterstudiengang „Biomedizin" der HBRS/MHH; Gutachter für Journal of Bacteriology; Gutachter für Archives in Microbiology; Gutachter für International Journal for Medical Microbiology; Gutachter für Frontiers in Cellular and Infection Microbiology; Gutachter für Journal of Biological Chemistry; Gutachter für Nature Medicine; Gutachter für Nucleic Acids Research; Gutachter für BMC Microbiology.

Klos, Andreas (Prof. Dr. med.): Gutachter für Journal of Immunology; Gutachter für Journal of Clinical Microbiology; Gutachter für PLoS ONE; Editorial Board Mitglied von PLoS ONE.

Sedlacek, Ludwig (Dr. med.): Gutachter für Journal of Cystic Fibrosis; Mitglied des Arbeitskreises „S3-Leitlinie Lungenerkrankung bei Mukoviszidose" der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr. med.): Gutachter für die Studienstiftung des Deutschen Volkes; Mitglied des Arbeitskreises „S3-Leitlinie Lungenerkrankung bei Mukoviszidose" der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); Beratung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) für die Richtlinie „Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von Patienten mit Cystischer Fibrose (Mukoviszidose)"; Associate Editor für BMC Infectious Diseases; Gutachter für American Journal of Infection Control; Gutachter für Canadian Medical Association Journal; Gutachter für Clinical Infectious Diseases; Gutachter für Infection; Gutachter für European Journal of Haematology.

Institut für Molekularbiologie

Direktor: Prof. Dr. Achim Gossler

Tel.: 0511/532-4443 • 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 bearbeiteteten Fragenkomplexe und werden in der Abteilung hergestellt.

Forschungsprojekte

Analyse des Notch-Signalwegs in der Entwicklung des Epikards in der Maus

Das adulte Herz der Säuger zeigt einen dreischichtigen Gewebeaufbau aus einer inneren Endothelschicht, dem Endokard, einer Muskelschicht, dem Myokard, und einer äußeren Epithelschicht, dem Epikard. Während Myokard und Endokard sich aus dem Mesoderm der anterioren Seitenplatten rekrutieren und in der Maus bereits im linearen Herzschlauch am Tag 8,0 der Embryonalentwicklung (E) vertreten sind, bildet sich das Epikard erst ab E9,5 aus einer extrakardialen Zellpopulation am venösen Pol des Herzens, dem Proepikard. Einzelne Zellen und Zellaggregate lösen sich vom Proepikard ab, adhärieren am darüber liegenden Myokard des Herzschlauchs, proliferieren und migrieren, um bei E10,5 ein geschlossenes einschichtiges Epithel aus pluripotenten Epikardzellen auszubilden. Interesanterweise verlassen ab E12,5 einzelne Zellen nach einem epithelial-mesenchymalen Übergang diesen Zellverband (sog. epicardium derived cells - EPDCs), und wandern in den subepikardialen Raum und in das Myokard ein. Zellschicksalsanalysen im Hühnchenembryo zeigten, dass sich EPDCs in glatte Muskelzellen, perivaskuläre Bindegewebszellen und Endothelzellen der Koronargefäße, und in interstitielle Fibroblasten des Herzens differenzieren. Neuere (umstrittene) Arbeiten in der Maus schlagen darüber hinaus vor, dass auch ein gewisser Anteil der Kardiomyozyten epikardialen Ursprungs ist. Neben dieser wichtigen zellulären Rolle in der Bildung des fibrösen Herzskeletts und der Koronargefäße, ist das Epikard auch eine Quelle trophischer Faktoren für die Reifung des Myokards.

Obwohl die essentielle Rolle des Epikards in der kardialen Entwicklung etabliert ist, wurde bis vor kurzem angenommen, dass im adulten Herzen dieses Gewebe sowohl unter normalen als auch unter pathologischen Bedingungen lediglich einen passiven Schutz für das unterliegende Myokard darstellt.

Eine Reihe von genetischen Arbeiten konnte jedoch sowohl im Zebrafisch als auch in der Maus zeigen, dass es nach myokardialer Schädigung zu einer Reaktivierung embryonaler epikardialer Programme kommt. Dabei werden einzelne epikardiale Zellen mobilisiert und differenzieren sich im subepikardialen Raum und im Myokard in Fibroblasten, glatte Muskelzellen und vielleicht auch in Kardiomyozyten. Zusätzlich vermittelt das Epikard durch die Sekretion parakriner Stoffe die Neovaskularisierung der geschädigten Myokardregion. Während dies im Zebrafisch zu einer vollständigen Regeneration von geschädigtem oder amputiertem Gewebe führt, wird im Säugersystem bekanntermaßen nur ein bindegewebiger Ersatz für das untergegangene Myokard etabliert.

Das Epikard spielt somit eine essentielle zelluläre und trophische Rolle für die Entwicklung und Regeneration des Myokards und der Herzkranzgefäße. Das genaue Zellschicksal epikardialer Zellen als auch die molekularen Signalwege, welche die Mobilisierung und Differenzierung epikardialer Zellen regulieren, sind jedoch bisher nur unzureichend verstanden.

Wir wollen deshalb das Zellschicksal epikardialer Zellen bestimmen und die Bedeutung verschiedener Signalwege für die Mobilisierung und Differenzierung epikardialer Zellen genetisch analysieren. Wir konzentrierten uns hierzu initial auf den Notch-Signalweg, einen konservierten Zell-Zell-Kommunikationsweg, der in der Entwicklung und Homöostase verschiedener Gewebe eine essentielle Rolle spielt. Dieser Signalweg wird durch die Bindung eines Notch-Liganden (in der Maus: Dll1,4, Jag1,2) an einen Notch-Rezeptor (in der Maus Notch1-4) aktiviert. In der Folge kommt es zu einer proteoloytischen Abspaltung einer intrazellulären Komponente des Notch-Rezeptors (NICD), die vom Zytoplasma in den Kern transloziert, und dort an das DNA-bindende Protein RBPjK bindet. Der Komplex aus beiden Proteinen wirkt als Transkriptionsfaktor, der die Expression von Zielgenen (wie die Gene Hey1,2,L) aktiviert. Als Konsequenz kommt es zu veränderter Proliferation oder Differenzierung der Notch-aktivierten Zellen. Um eine mögliche Beteiligung dieses Signalwegs an der Bildung des Epikards und der Koronargefäße zu untersuchen, führten wir zunächst mit Hilfe der mRNA-in situ Hybridisierungsmethode eine Expressionsanalyse aller bekannten Notch-Rezeptoren, Notch-Liganden und der drei Notch-Zielgene Hey1, Hey2 und HeyL auf Herzschnitten während der Embryonalentwicklung der Maus durch. Wir detektierten sehr schwache Expression von individuellen Komponenten dieses Signalwegs im Proepikard und im frühen Epikard von E9,5 bis E12,5. Von E14,5 bis E18,5 war keine Expression im Epikard, sondern nur in subepikardialen Zellen und Gefäßen zu finden. Dabei erkannten wir eine auf Arterien beschränkte perivaskuläre Expression von Notch1, Notch3 und HeyL, und eine endotheliale Expression von Dll1, Dll4, Jag1, Jag2 und Hey1. Es ergibt sich somit eine biphasische Expression von Notch-Komponenten und eine Aktivierung dieses Signalwegs in der epikardialen Entwicklung: zunächst im Proepikard und Epikard, später in den Koronararterien mit einer vermutlich durch endotheliale Notch-Liganden vermittelten Notch-Aktivierung in perivaskulären Zellen.

Aufgrund der Komplexität der Expression der Notch-Komponenten entschlossen wir uns, die funktionelle Bedeutung dieses Signalwegs in der Epikard- und Koronargefäßentwicklung nicht durch die Deletion von einzelnen Liganden oder Rezeptoren, sondern der intrazellulären Komponente RBPjK zu untersuchen. Da der systemische Verlust von RBPjK zu Letalität des Embryos vor der Epikardbildung führt, bedienten wir uns eines konditionellen Ansatzes um einen spezifischen Verlust dieses Gens nur im Epikard und in EPDCs zu erreichen. Dazu kreuzten wir eine Cre Linie, die LoxP-vermittelte Rekombination nur in diesen Geweben vermittelt (Tbx18cre), mit einem gefloxten Allel von RBPjK. Tbx18cre/+;RBPjKfl/fl Mäuse waren lebensfähig, wiesen aber im Alter von 3 Monaten bei morphologischer Inspektion lagunenartig erweiterte Koronargefäße auf der Oberfläche des Herzens auf. Eine histologische Analyse zeigte extrem aufgeweitete subepikardiale venöse Plexi und vergrößerte tieferliegende arterielle Gefäße. Letztere waren durch Abwesenheit von glatten Muskelzellen und den Verlust arterieller endothelialer Marker gekennzeichnet. Wir untersuchten daraufhin embryonale Stadien dieser Mutanten, um die Ursache dieses dramatischen Phänotyps zu bestimmen. Die Analyse von Embryonen im Alter von E9,5 bis E14,5 zeigte, dass Proepikard und Epikard sich normal in den Mutanten entwickelten und auch die Bildung subepikardialer Zellen durch einen epithelial-mesenchymalen Übergang stattfand. Eine Reportergenanalyse zeigte, dass sich EPDCs in Wildtypembryonen nur in Fibroblasten und glatte Muskelzellen, aber nicht in Endothelzellen und Kardiomyozyten differenzieren. In Tbx18cre/+;RBPjKfl/fl Embryonen differenzierten sich diese EPDCs in Fibrozyten, jedoch nicht in glatte Muskelzellen, und dies obwohl die EPDCs eine perivaskuläre Position einnahmen. Ex-vivo Explantatkulturen epikardialer Zellen aus Tbx18cre/+;RBPjKfl/fl-Embryonen zeigten einen unveränderten epikardialen Charakter, ließen sich jedoch im Gegensatz zum Wildtyp nicht mit Serum in glatte Muskelzellen differenzieren. Wir schlossen aus diesen Befunden, dass der Notch-Signalweg nicht für die frühe epikardiale Entwicklung notwendig ist, sondern exklusiv die Differenzierung perivaskulärer, epikardial-abgeleiteter Zellen in glatte Muskelzellen reguliert.

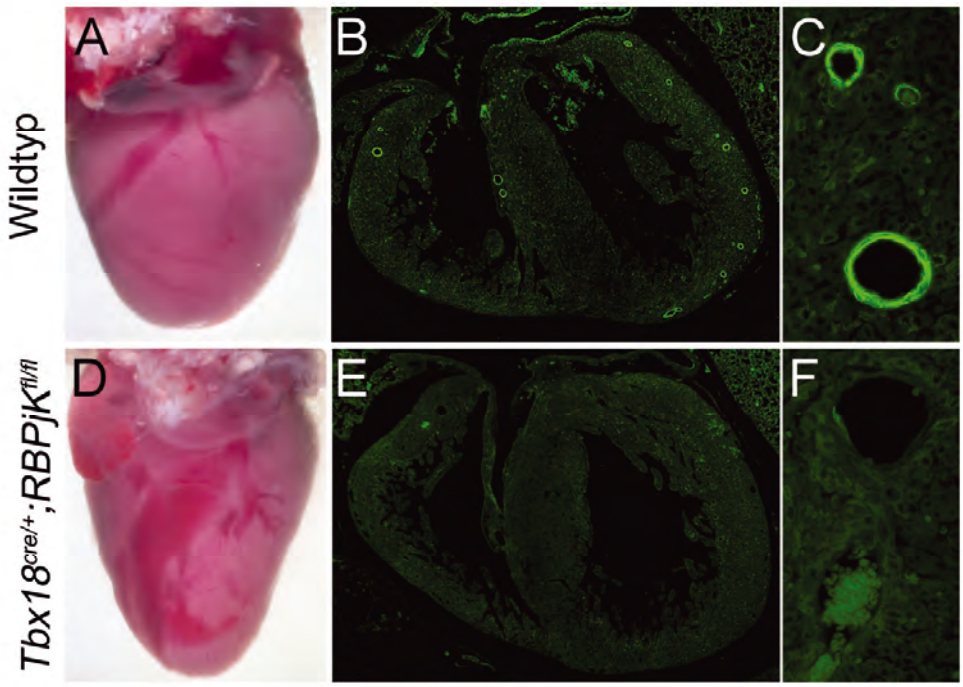


Abb. 1: Verlust des Notch-Signalwegs im Epikard resultiert in der Bildung von defekten Koronararterien. (A, D) Morphologie eines 3 Monate alten Wildtypherzens (A), und eines Tbx18cre/+;RBPjKfl/fl-Herzens. Die Koronargefäße sind in der Mutante massiv ausgeweitet. (C, D, E, F) Immunfluoreszenzanalysen. Expression von Acta2 zeigt normale Bildung von glatten Muskelzellen um die tiefliegenden Koronararterien im Wildtyp (B, größerer Ausschnitt in C), und kompletten Verlust von glatten Muskelzellen und Koronargefäßen im mutanten Herzen bei E18.5 (D, größerer Ausschnitt in F).

Diese Interpretation wird gestützt durch eine anschließende „gain-of-function" Analyse. Hierzu exprimierten wir wiederum in einem genetischen Ansatz die intrazelluläre Komponente des Notch1-Rezeptors (NICD) spezifisch mit Hilfe des Tbx18cre Linie in Proepikard, Epikard und EPDCs. Tbx18cre/;Rosa26NICD/+-Tiere starben am Embryonaltag 14,5 mit massiven Blutungen und Ödemen. Ein Epikard wurde in diesen Mutanten zwar verzögert gebildet, jedoch fand keine Bildung subepikardialer Zellen statt. Stattdessen zeigten unsere weitergehenden molekularen Analysen, dass sich epikardiale Zellen in vivo und auch in Explantatkulturen ex vivo verfrüht in glatte Muskelzellen differenzierten. Der Notch-Signalweg scheint somit nicht nur notwendig, sondern auch hinreichend die Differenzierung zu glatten Muskelzellen in epikardialen Zellen und ihren Abkömmlingen auszulösen.

Pharmakologische Inhibitionsstudien an Kulturen primärer epikardialer Zellen von Wildtypembryonen bzw. von Verlust- und Gewinnmutanten des Notch-Signalwegs zeigten weiterhin, dass der Notch-Signalweg mindestens partiell durch Tgfß und Pdgf-Signalwege weitergeleitet wird, und dass darüber hinaus der Notch- mit dem Tgfß-Signalweg in diesem Prozess kooperiert.

Zusammengefasst trägt diese Arbeit zu einem besseren Verständnis der molekularen Signalwege bei, welche die Bildung intakter Koronargefäße regulieren. Dies kann langfristig in zellulären Therapien münden, die zur Regeneration geschädigten Herzgewebes beitragen. In weitergehenden Studien beschäftigen wir uns mit der Rolle weiterer wichtiger Signalwege in der Bildung des Epikards und der Koronarien.

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH), KFO136

Weitere Forschungsprojekte

Funktionelle Analyse des Tbx18 Gens in der Somitogenese der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.), Schuster-Gossler, Karin (Dr. med.), Molekularbiologie, Breiholz-Dittrich, Oliver (Dr. rer. nat.), Physiologische Chemie, Stanier, Philip (Dr.), Institute of Child Health, London, Mansouri, Ahmed (Prof. Dr. rer. nat.), MPI für Biophysikalische Chemie, Göttingen; Förderung: DFG

Analyse der funktionellen Redundanz der T-Box-Transkriptionsfaktoren Tbx15 und Tbx18 in der Entwicklung der Gliedmaßen in der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schuster-Gossler, Karin (Dr. med.), Molekularbiologie, Superti-Furga, Andrea (Prof. Dr. med.), Universitätskinderklinik, Freiburg; Förderung: DFG

Analyse der Funktion und Regulation von Tbx18 in der Entwicklung des Uretermesenchyms in der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schuster-Gossler, Karin (Dr. med.), Molekularbiologie, Breiholz-Dittrich, Oliver (Dr. rer. nat.), Physiologische Chemie, Scherer, Gerd (Prof. Dr. med.), Institut für Humangenetik und Anthropologie, Universität Freiburg, Vanderhaeghen, Pierre (Dr.), Université Libre de Bruxelles, Kemler, Rolf (Prof. Dr. med. vet.), Max-Planck-Institut für Immunbiologie, Freiburg; Förderung: DFG

Analyse des Tbx18 Gens in der Entwicklung des Herzens der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schuster-Gossler, Karin (Dr. med.), Molekularbiologie, Christoffels, Vincent (Dr.), Academic Medical Center, Amsterdam; Förderung: DFG (REBIRTH)

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)

Mobilisierung und Differenzierung epikardialer Zellen in Entwicklung, Homöostase und Regeneration

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Christoffels, Vincent (Dr.), Academic Medical Center, Amsterdam; Förderung: DFG (KFO)

Funktionelle Analyse der T-Box Gene Tbx2, Tbx3 und Tbx20 in der Entwicklung der Herzkammern in der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Christoffels, Vincent (Dr.), Academic Medical Center, Amsterdam; Förderung: DFG (REBIRTH), EU (FP6)

Biochemische Charakterisierung der T-Box Transkriptionsfaktoren Tbx18 und Tbx20

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH)

Funktionelle Analyse von Tbx3 in der Leberentwicklung

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Christoffels, Vincent (Dr.), Academic Medical Center, Amsterdam; Förderung: DFG (REBIRTH)

Analyse der Funktion von Tbx2 und Tbx3 in der Entwicklung der Mauslunge

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Christoffels, Vincent (Dr.), Academic Medical Center, Amsterdam; Förderung: DFG (REBIRTH)

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.); Förderung: 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

Semaphorine und Plexine in der Ureterentwicklung der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.)

Funktion eines neuen zentrosomalen Proteins

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH), Grundausstattung

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 (Dr. med.), Gastroenterologie; Förderung: DFG (REBIRTH)

Identification and characterization of novel components required for cilia formation and function

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.), Stauber, Michael (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Bengal, Eyal (Prof.), Keren, Aviad (Ph.D.), The Ruth and Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, Israel; Förderung: Land Niedersachsen

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: Maček, Boris (Prof. Dr.), Proteome Center, Tübingen

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, 2. Förderung im Rahmen des BioProfile Programms (1.2010-12.2012)

Zellproliferationskontrolle

■ Projektleitung: Malek, Nisar P. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Gaestel, Matthias (Prof. Dr. rer. nat.), Physiologische Chemie; Förderung: DFG (Arbeitsgruppe des Exzellenzclusters REBIRTH)

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)

Molekulare Analyse Differenzierungs-induzierter Seneszenz im Rahmen der Tumorentstehung

■ 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

Originalpublikationen

Giros A, Grgur K, Gossler A, Costell M. Alpha5beta1 Integrin-Mediated Adhesion to Fibronectin is Required for Axis Elongation and Somitogenesis in Mice. PLoS One; 2011;6(7):e22002

Grieskamp T, Rudat C, Lüdtke TH, Norden J, Kispert A. Notch signaling regulates smooth muscle differentiation of epicardium-derived cells. Circ Res; 2011;108(7):813-823

Heeringa SF, Chernin G, Chaki M, Zhou W, Sloan AJ, Ji Z, Xie LX, Salviati L, Hurd TW, Vega-Warner V, Killen PD, Raphael Y, Ashraf S, Ovunc B, Schoeb DS, McLaughlin HM, Airik R, Vlangos CN, Gbadegesin R, Hinkes B, Saisawat P, Trevisson E, Doimo M, Casarin A, Pertegato V, Giorgi G, Prokisch H, Rötig A, Nürnberg G, Becker C, Wang S, Ozaltin F, Topaloglu R, Bakkaloglu A, Bakkaloglu SA, Müller D, Beissert A, Mir S, Berdeli A, Varpizen S, Zenker M, Matejas V, Santos-Ocana C, Navas P, Kusakabe T, Kispert A, Akman S, Soliman NA, Krick S, Mundel P, Reiser J, Nurnberg P, Clarke CF, Wiggins RC, Faul C, Hildebrandt F. COQ6 mutations in human patients produce nephrotic syndrome with sensorineural deafness. J Clin Invest; 2011;121(5):2013-2024

Hoch M, Fischer P, Stapel B, Missol-Kolka E, Sekkali B, Scherr M, Favret F, Braun T, Eder M, Schuster-Gossler K, Gossler A, Hilfiker A, Balligand JL, Drexler H, Hilfiker-Kleiner D. Erythropoietin preserves the endothelial differentiation capacity of cardiac progenitor cells and reduces heart failure during anticancer therapies. Cell Stem Cell; 2011;9(2):131-143

Norden J, Greulich F, Rudat C, Taketo MM, Kispert A. Wnt/beta-catenin signaling maintains the mesenchymal precursor pool for murine sinus horn formation. Circ Res; 2011;109(6):e42-50

Puklowski A, Homsi Y, Keller D, May M, Chauhan S, Kossatz U, Grünwald V, Kubicka S, Pich A, Manns MP, Hoffmann I, Gönczy P, Malek NP. The SCF-Fbxw5 E3-ubiquitin ligase is regulated by Plk4 and targets HsSAS-6 to control centrosome duplication. Nat Cell Biol; 2011;13(8):1004-1009

Trowe MO, Maier H, Petry M, Schweizer M, Schuster-Gossler K, Kispert A. Impaired stria vascularis integrity upon loss of E-cadherin in basal cells. Dev Biol; 2011;359(1):95-107

Übersichtsarbeiten

Greulich F, Rudat C, Kispert A. Mechanisms of T-box gene function in the developing heart. Cardiovasc Res; 2011;91(2):212-222

Kispert A. No muscle for a damaged heart: Thymosin beta 4 treatment after myocardial infarction does not induce myocardial differentiation of epicardial cells. J Mol Cell Cardiol; 2012;52(1):10-12

Singh R, Kispert A. Tbx20, Smads, and the atrioventricular canal. Trends Cardiovasc Med; 2010;20(4):109-114

Abstracts

2011 wurden keine Abstracts publiziert.

Promotionen

Foik, Anna Barbara (Dr. rer. nat.): Molekulare Analyse der Ureterentwicklung in der Maus.

Grieskamp, Thomas (Dr. rer. nat.): Analyse genetischer Programme in der Entwicklung von Epikard und sinoatrialem Knoten am venösen Pol des Herzens.

Kleppa, Marc-Jens (Dr. rer. nat.): Charakterisierung des Gens Fbxl22 und seiner Funktion während der Muskelentwicklung der Maus.

Lüdtke, Timo Hans-Werner (Dr. rer. nat.): Functional analysis of the T-box genes Tbx2 and Tbx3 in murine liver and lung development.

Norden, Julia (Dr. rer. nat.): Molecular programs in the venous pole of the developing murine heart.

Placzko, Susann (Dr. rer. nat.): Die Rolle von Tbx2 und Tbx3 während der kraniofazialen Entwicklung der Maus.

Diplome

Dettmer, Rabea (Dipl. Biochem.): Funktionelle Studien zu M47, einem möglichen Kontrollfaktor der Ziliogenese.

Master

Blank, Patrick (M.Sc. Biomedizin): Funktionelle Analyse von Gata2 während der Ureterentwicklung der Maus.

Bohnenpoll, Tobias (M.Sc. Biomedizin): Semaphorine und Plexine in der Ureterentwicklung der Maus.

Bachelor

Hundertmark, Tim (B.Sc. Biologie): Expressionsanalyse von M34 und Untersuchung seiner potentiellen Interaktionspartner.

Thorsting, Yan-Frederic (B.Sc. Biologie): Analyse der potentiellen Interaktion von WDR96 mit SNX6 und UBQLN1 sowie Herstellung einer murinen Zelllinie für Überexpressionsstudien von WDR96 in vitro.

Wissenschaftspreise

Grieskamp, Thomas (Dr. rer. nat.); Dissertationspreis der MHH: Analyse genetischer Programme in der Entwicklung von Epikard und sinoatrialem Knoten am venösen Pol des Herzens.

Norden, Julia (Dr. rer. nat.); Dissertationspreis der MHH: Molecular programs in the venous pole of the developing murine heart.

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 Genes and Development, Developmental Biology, Exp Cell Research, PLoS One .

Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter DFG, Helmholtz-Gesellschaft, Universität Göttingen, Deutsche Herzstiftung, Universität Halle, verschiedene Promotionen, Habilitationen, Berufungen; Gutachtertätigkeit für die Zeitschriften Future Cardiology, Circulation Research, Developmental Biology, Development; Editor Development, Genes and Evolution.

Malek, Nisar P. (Prof. Dr. med.): Reviewer für EMBO Journal, PNAS, MCB, American Journal of Pathology, Hepatology, Journal of Hepatology, Gut, Molecular Cancer Research; Mitglied der Arbeitsgruppe Nachwuchsförderung der DGIM; 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

Das Institut für Transfusionsmedizin befasst sich mit transplantationsimmunologischen und zelltherapeutischen Fragestellungen im Zusammenhang mit hämatopoietischen Stammzelltransplantationen sowie Zell-, Gewebe- und Organtransplantationen. Es bestehen die Forschungsschwerpunkte adoptive Immuntherapie, regenerative Zelltherapie, molekulare Immungenetik, chronische Transplantatabstoßung und Zytaphereseverfahren.
Der Schwerpunkt adoptive Immuntherapie befasst sich mit der vor allem bei allogenen hämatopoietischen Stammzelltransplantationen bedeutsamen Therapieoption mit Antigen-spezifischen T-Zellen gegen Virus- und Tumorantigene. Hierzu werden zum einen mit genomischen und proteomischen Techniken MHC-präsentierte Peptidkandidaten als Targets für Peptid-selektive T-Zellen ermittelt und zum anderen Verfahren für die ex vivo Identifizierung, Selektion und Expansion der Effektor-T-Zellen entwickelt. Dabei spielen Untersuchungen zur Beeinflussung von Crosspräsentationen zwischen den Pathways der MHC Klasse I und II Moleküle eine zentrale Rolle. Zur Translation in die klinische Anwendung wurde für mehrere Peptide die Herstellung Antigen-spezifischer T-Zellen unter GMP-Bedingungen umgesetzt, so dass eine Herstellungserlaubnis nach Arzneimittelgesetz erteilt werden konnte, die die Initiierung klinischer Studien ermöglicht.

Der Schwerpunkt regenerative Zelltherapie befasst sich mit Strategien zur Toleranzinduktion für ein verbessertes Engraftment zellulärer Therapeutika im Rahmen allogener regenerativer Therapiekonzepte. Durch gentechnische Modifikationen in Stammzellen und primären Zellen wird die Expression von MHC-Molekülen so weit ausgeschaltet, dass zum einen eine allogene Erkennung durch T-Zellen und zum anderen eine NK-Zell-vermittelte Zelllyse verhindert wird. In in vivo Untersuchungen konnte ein erheblicher Überlebensvorteil dieser modifizierten Zellen nachgewiesen werden. Die präklinischen Untersuchungen konzentrieren sich derzeit auf universell einsetzbare allogene Endothelzellen für bioartifizielle Organe sowie pluripotente Stammzellen und den daraus differenzierten Zellen. Eine Anwendung ist die Herstellung Antigen-freier Thrombozyten zur universellen klinischen Anwendung. Zur Untersuchung der Effizienz der gentechnischen Modifikationen in 3D-Gewebestrukturen werden komplette Corneas verwendet. In einem Mausmodell wird zudem untersucht, inwieweit diese modifizierten Corneas immunologisch inert sind und einer verminderten Abstoßung unterliegen. In nicht-humanen Primaten befasst sich dieser regenerative Schwerpunkt mit der Charakterisierung embryonaler Stammzellen und der Reprogrammierung somatischer Zellen zu pluripotenten Zellen (iPS) im Weißbüschelaffen (Marmoset). Diese Arbeiten dienen insbesondere zur Entwicklung eines präklinischen Modells für regenerative Konzepte mit aus iPS Zellen differenzierten Zellen.

Der Schwerpunkt molekulare Immungenetik befasst sich mit der Strukturanalyse humaner MHC Moleküle durch massenspektrometrische Peptidanalytik und röntgenkristallographische Proteinanalytik zur Prädiktion von Funktionsunterschieden. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen, die in bioinformatische Tools einfließen, können dazu beitragen, einzelnen Aminosäurepositionen individuelle Gewichtungen hinsichtlich ihres Einflusses auf das Peptidselektionsverhalten zuordnen zu können, so dass ein Ranking für HLA-Mismatche entstehen kann, auf dessen Basis Spender mit dem geringsten GvHD Risiko identifiziert werden können. Die Arbeitsgruppe arbeitet eng mit dem Schwerpunkt Strukturbiologie zusammen, in dem Proteinkristalle immunologischer Schlüsselproteine und deren Interaktion röntgenkristallographisch untersucht werden.

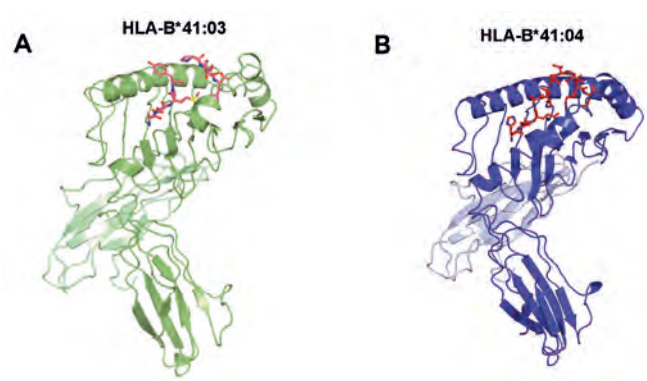
Der Schwerpunkt chronische Transplantatabstoßung befasst sich mit einer Verbesserung der Detektion von Antikörpern bei allogener Organtransplantation unter Verwendung rekombinanter Designer-Proteine sowie mit einer Verbesserung der funktionellen Charakterisierung dieser Antikörper. Zudem werden Untersuchungen von non-HLA Antikörpern durchgeführt, die auch die transplantationsbiologische Relevanz von Antikörpern gegen MHC class I-related chain (MIC)-A und MIC-B einschließt. Ein Focus dieser Untersuchungen beschäftigt sich mit der Rolle von HLA- und non HLA-Antikörpern bei der Pathogenese der chronisch humoralen Abstoßung nach Nieren-, Herz- und Lungentransplantation. Der Schwerpunkt Zytaphereseverfahren befasst sich mit verschiedenen Methoden, die bei der Bereitstellung definierter Zellpopulationen wie Blutstammzellen, Granulozyten, Lympozytensubpopulationen, Monozyten und Thrombozyten zum Einsatz kommen. Im Rahmen klinischer Studien wird hierbei untersucht, inwieweit der Zellertrag dieser Verfahren gesteigert werden kann und gleichzeitig Belastungen und Risiken für gesunde Blutspender vermindert werden können. Eine Optimierung dieser Verfahren spielt auch eine bedeutsame Rolle für die Herstellung Antigen-spezifischer T-Zellen innerhalb des immuntherapeutischen Forschungsschwerpunkts.

Forschungsprojekte

Biophysikalische Charakterisierung der MHC-Peptid Interaktion

Die Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen stellt eine potenziell kurative Therapieform für eine Reihe von hämatologischen und nicht-hämatologischen Systemerkrankungen dar. Von zentraler Bedeutung für die Histokompatibilität sind dabei die HLA Moleküle. HLA Differenzen zwischen Spender und Empfänger können zu einer schweren akuten Reaktion des transplantierten Immunsystems gegen den Empfänger (GvHD) führen, bei welcher Donor T-Lymphozyten allogene HLA Merkmale der Empfängerzellen erkennen. Aufgrund des stark ausgeprägten HLA Polymorphismus ist es häufig nicht möglich, einen komplett identischen Spender zu finden, so dass Mismatche in Kauf genommen werden müssen. Das allogene Potential verschiedener HLA Mismatche kann stark variieren. Ein einzelner Aminosäureunterschied kann dramatische Auswirkungen auf die von HLA Molekülen präsentierten Peptidfragmente haben. Als Resultat werden den T-Zellrezeptoren als Liganden von HLA-Peptid Molekülkomplexen sehr unterschiedliche Konformation präsentiert.

Zwei Faktoren, die durch HLA Differenzen beeinflusst werden, sind die Länge und das Repertoire der präsentierten Peptide. In massenspektrometrischen Sequenz-Analysen (LC-ESI-MSMS) der durch ausgesuchte rekombinante HLA Varianten präsentierten Peptide konnten wir zeigen, dass einige HLA Varianten dazu neigen, Peptide von ungewöhnlicher Länge (bis zu 19 Aminosäuren) zu präsentieren, während andere Varianten ein stringentes Peptidrepertoire mit einer Länge von 8-10 Aminosäuren präsentieren. Durch röntgenkristallographische Untersuchungen konnten wir neue Gesetzmäßigkeiten der Peptidpräsentation aufdecken, die die Funktion eines HLA Moleküls erheblich beeinflussen können (Abb. 1).



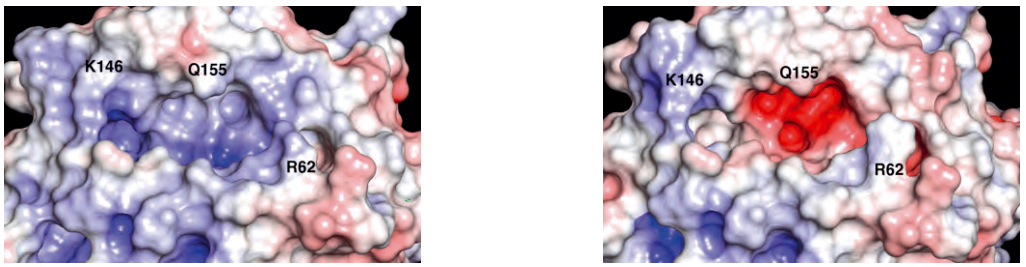


Abb. 1: Polymorphismen verändern die Grösse der Antigenbindungsgrube und begünstigen die Bindung von sehr langen Peptiden. Aufsicht auf die Antigenbindungsgrube von (A) B*41:03 und (B) B*41:04 Strukturen. Das N- und C-terminale Ende der Grube ist abgegrenzt durch die Aminosäuren Arg62 und Lys146. Die Region, welche die Aminosäureposition 3 eines gebundenen Peptides bindet (Pocket D) ist durch Gln155 gekennzeichnet. Durch den Polymorphismus an den Positionen 97 und 114 kommt es zu einer Vergrösserung der Bindungsgrube um 140 Kubik-Å und einer erhöhten Elektronegativität in Pocket D für B*41:04.

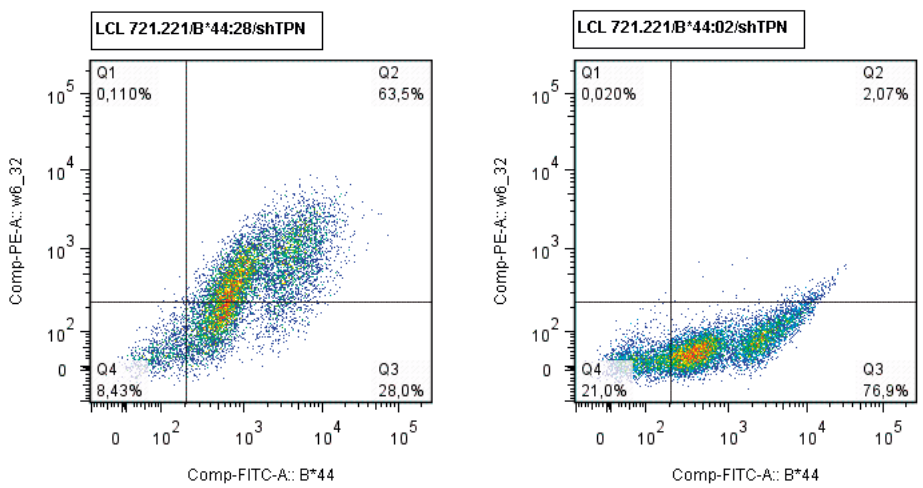
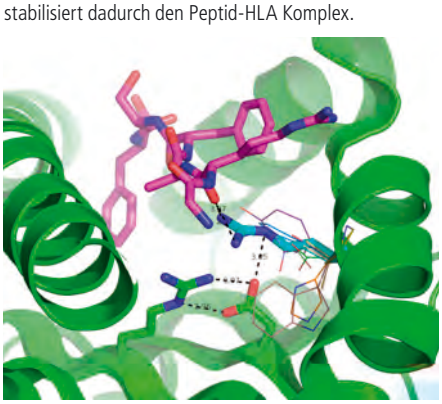


Abb. 2: Polymorphismen verändern das Peptidselektionsverhalten für HLA-B*44 Varianten. (a) Durch RNAi Technologie wurde der Peptidladungskomplex (PLC) in humanen B-Lymphozyten herunterreguliert. Ausschließlich HLA-B*44:28 mit der Aminosäure Arg156 konnte in der Abwesenheit des PLC mit Peptid beladen werden und durchflusszytometrisch an der Zelloberfläche nachgewiesen werden. (b) Strukturell weist allein Arg156 im Vergleich zu allen anderen Aminosäuren eine Wasserstoffbrückenbindung zu Asp114 und dem gebundenen Peptid auf und stabilisiert dadurch den Peptid-HLA Komplex.



Einzelne Aminosäuredifferenzen zwischen HLA Molekülen können auch die Interaktion zwischen dem HLA Molekül und dem Peptid-Ladungskomplex (PLC) beeinflussen. Hierbei kann ein einzelner Aminosäureaustausch dazu führen, dass eine HLA Variante Peptide unabhängig vom PLC bindet und präsentiert (Abb. 2). Dadurch kann es zur Präsentation von aberranten endogenen Peptiden kommen, gegenüber denen jedoch keine Toleranz vorliegt. T Zellen gegen diese aberranten eigenen Peptide wurden nicht der natürlichen Selektion im Thymus unterzogen, so dass es daher in bestimmten Fällen zu Autoimmunerkrankungen oder im Fall einer Transplantation zu einer Abstoßung kommen kann. Durch Mutationsstudien konnten wir zeigen, dass ausschließlich das Vorhandensein der Aminosäure Arginin an Position 156 in HLA-B*44 Varianten zu einem veränderten Peptidselektionsverhalten führen kann.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen können dazu beitragen, einzelnen Aminosäurepositionen individuelle Gewichtungen hinsichtlich ihres Einflusses auf das Peptidselektionsverhalten zuordnen zu können, so ein Ranking für HLA-Mismatche entstehen kann, auf dessen Basis Spender mit dem geringsten GVHD Risiko identifiziert werden können.

■ Projektleitung: Bade-Döding, Christina (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Prof. James McCluskey, Melbourne University, Melbourne, Australien; Prof. Jamie Rossjohn, Monash University, Melbourne, Australien; Prof. Pedro Cano, University of Houston, Texas, USA

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: Stiftung

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

Improving the engraftment of cellular therapeutics
■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH, RG Tolerance)

Modulation of immunosurveillance by Semaphorin 3A
■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH, RG Tolerance)

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)

Isolation, characterization and reprogramming of immunologically privileged placental derived mesenchymal stem cells of a non-human primate model
- Projektleitung: Müller, Thomas (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH, SU Embryonic Stem Cells)

Splicing variants of transcription factor NANOG in the common marmoset monkey
- Projektleitung: Müller, Thomas (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH, SU Embryonic Stem Cells)

Characterisation of MHC class I in the common marmoset monkey for preclinical transplant studies
- Projektleitung: Müller, Thomas (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH, SU Embryonic Stem Cells)

Influence of HLA class I polymorphism on 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.)

Immune response by HLA-E in T and NK cells
- Projektleitung: Bade-Döding, Christina (Dr. rer. nat.); Förderung: Stiftung

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 screeing compounds with potential usage as anti-cancer therapeutics
- Projektleitung: Huyton, Trevor (Dr. phil.)

Immune response to anti-cancer therapy: understanding the generation of non-tumor reactive CD8+ T cells post peptide vaccination
- Projektleitung: Huyton, Trevor (Dr. phil.); Förderung: Stiftung

Anti-endothilial antibodies in organ transplantation
- Projektleitung: Immenschuh, Stephan (PD Dr. med.); Förderung: BMBF

Diagnostic application for precise detection of HLA antibodies in transplant patients
- Projektleitung: Immenschuh, Stephan (PD Dr. med.); Förderung: BMBF

Anti-oxidative endothelial proteins and their relevance in the pathogenesis of transplant vasculopathy
- 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

Evaluierung des neuen Zellseparators Spectra Optia
- Projektleitung: Heuft, Hans-Gert (PD Dr. med.); Förderung: Industrie

Originalpublikationen

Bade-Doeding C, Cano P, Huyton T, Badrinath S, Eiz-Vesper B, Hiller O, Blasczyk R. Mismatches outside exons 2 and 3 do not alter the peptide motif of the allele group B*44:02P. Hum Immunol; 2011;72(11):1039-1044

Bade-Doeding C, Huyton T, Eiz-Vesper B, Blasczyk R. The composition of the F pocket in HLA-A*74 generates C-terminal promiscuity among its bound peptides. Tissue Antigens; 2011;78(5):378-381

Badrinath S, Blasczyk R, Bade-Doeding C. Non-expression of HLA-C*07:55N is caused by a premature stop codon in exon 3. Tissue Antigens; 2012;79(2):139

Badrinath S, Huyton T, Schumacher H, Blasczyk R, Bade-Doeding C. Position 45 influences the peptide binding motif of HLA-B*44:08. Immunogenetics; 2011;DOI: 10.1007/s00251-011-0583-z

Badrinath S, Saunders P, Huyton T, Aufderbeck S, Hiller O, Blasczyk R, Bade-Doeding C. Position 156 influences the peptide repertoire and tapasin dependency of human leucocyte antigen B*44 allotypes. Haematologica; 2012;97(1):98-106

Bajor A, Tischer S, Figueiredo C, Wittmann M, Immenschuh S, Blasczyk R, Eiz-Vesper B. Modulatory role of calreticulin as chaperokine for dendritic cell-based immunotherapy. Clin Exp Immunol; 2011;165(2):220-234

Bernemann I, Mueller T, Blasczyk R, Glasmacher B, Hofmann N. Colonization of collagen scaffolds by adipocytes derived from mesenchymal stem cells of the common marmoset monkey. Biochem Biophys Res Commun; 2011;411(2):317-322

Buddaseth S, Müller K, Bade-Doeding C, Blasczyk R, Huyton T. The new allele HLA-B*35:87 was generated by recombination between HLA-B*35:01 and B*08:01 in intron 2. Tissue Antigens; 2012;79(3):211-212

Diekmann U, Spindler R, Wolkers WF, Glasmacher B, Müller T. Cryopreservation and quality control of mouse embryonic feeder cells. Cryobiology; 2011;63(2):104-110

El-Wahhab Skaik YA. The Rh allele frequencies in Gaza city in Palestine. Asian J Transfus Sci; 2011;5(2):150-152

Gorman MA, Uboldi AD, Walsh PJ, Tan KS, Hansen G, Huyton T, Ji H, Curtis J, Kedzierski L, Papenfuss AT, Dogovski C, Perugini MA, Simpson RJ, Handman E, Parker MW. Crystal structure of the Leishmania major MIX protein: a scaffold protein that mediates protein-protein interactions. Protein Sci; 2011;20(6):1060-1068

Gras C, Immenschuh S, Eiz-Vesper B, Blasczyk R, Figueiredo C. The novel allele HLA-B*35:167 differs from HLA-B*35:03:01 by the amino acid exchange Val152Glu. Tissue Antigens; 2012;79(2):135-137

Huyton T, Göttmann W, Bade-Döding C, Paine A, Blasczyk R. The T/NK cell co-stimulatory molecule SECTM1 is an IFN „early response gene" that is negatively regulated by LPS in Human monocytic cells. Biochim Biophys Acta; 2011;1810(2):1294-1301

Kessler K, Goudeva L, Heuft HG. Lenograstim with or without dexamethasone for neutrophil mobilization in healthy donors: Short-term kinetics of white blood cells and effects of granulocyte apheresis. J Clin Apher; 2011;26(6):338-346

Martens J, Verboom M, Figueiredo C, Eiz-Vesper B, Blasczyk R, Immenschuh S. The new HLA allele, HLA-A*03:57, differs from HLA-A*03:01 by two amino acids at positions 76 and 77 in the alpha2 domain affecting the pocket F of the peptide-binding groove. Tissue Antigens; 2012;79(2):131-132

Pischke S, Heim A, Bremer B, Raupach R, Horn-Wichmann R, Ganzenmueller T, Klose B, Goudeva L, Wagner F, Oehme A, Manns MP, Wedemeyer H. Hepatitis E: An Emerging Infectious Disease in Germany? Z Gastroenterol; 2011;49(9):1255-1257

Salguero G, Sundarasetty BS, Borchers S, Wedekind D, Eiz-Vesper B, Velaga S, Jirmo A, Behrens G, Warnecke G, Knofel AK, Blasczyk R, Mischak-Weissinger EM, Ganser A, Stripecke R. Preconditioning therapy with lentivirally reprogrammed dendritic cells accelerates the homeostatic expansion of antigen-reactive human T cells in NOD.Rag1-/-.IL-2r(gamma)c-/- mice. Hum Gene Ther; 2011;20(10):1209-1224

Schlahsa L, Immenschuh S, Eiz-Vesper B, Blasczyk R, Figueiredo C. HLA-B*08:01:08- joining the fold of silent alpha-1 proline mutations in HLA-B. Tissue Antigens; 2012;79(3):208-209

Sciacovelli L, O'Kane M, Skaik YA, Caciagli P, Pellegrini C, Da Rin G, Ivanov A, Ghys T, Plebani M, IFCC WG-LEPS. Quality Indicators in Laboratory Medicine: from theory to practice. Preliminary data from the IFCC Working Group Project „Laboratory Errors and Patient Safety". Clin Chem Lab Med; 2011;49(5):835-844

Skaik YA. Reader's comment. Indian J Dent Res; 2011;22(1):175

Skaik YA. Readers comments. Indian J Dermatol; 2011;56(5):603

Spellman S, Klein J, Haagenson M, Askar M, Baxter-Lowe LA, He J, Hsu S, Blasczyk R, Hurley C. Scoring HLA Class I Mismatches by HistoCheck Does Not Predict Clinical Outcome in Unrelated Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant; 2011;DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.09.008

Tischer S, Basila M, Maecker-Kolhoff B, Immenschuh S, Oelke M, Blasczyk R, Eiz-Vesper B. Heat shock protein 70/peptide complexes: potent mediators for the generation of antiviral T cells particularly with regard to low precursor frequencies. J Transl Med; 2011;9(1):175

Vijayan V, Baumgart-Vogt E, Naidu S, Qian G, Immenschuh S. Bruton's tyrosine kinase is required for TLR-dependent heme oxygenase-1 gene activation via Nrf2 in macrophages. J Immunol; 2011;187(2):817-827

Wang D, Eiz-Vesper B, Zeitvogel J, Dressel R, Werfel T, Wittmann M. Human keratinocytes release high levels of inducible heat shock protein 70 that enhances peptide uptake. Exp Dermatol; 2011;20(8):637-641

Wrann CD, Laue T, Hübner L, Kuhlmann S, Jacobs R, Goudeva L, Nave H. Short-term and long-term leptin exposure differentially affects human Natural Killer cell immune functions. Am J Physiol Endocrinol Metab; 2012;302(1):E108-E116

Wurm M, Gross B, Sgodda M, Ständker L, Müller T, Forssmann WG, Horn PA, Blasczyk R, Cantz T. Improved lentiviral gene transfer into human embryonic stem cells grown in co-culture with murine feeder and stroma cells. Biol Chem; 2011;392(10):887-895

Zeidler L, Zimmermann M, Moericke A, Meissner B, Bartels D, Tschan C, Schrauder A, Cario G, Goudeva L, Jager S, Ratei R, Ludwig WD, Teigler-Schlegel A, Skokowa J, Kohler R, Bartram CR, Riehm H, Schrappe M, Welte K, Stanulla M. Low platelet counts after induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia strongly associate with poor early response to treatment as measured by minimal residual disease and are prognostic for treatment outcome. Haematologica; 2012;97(3):402-409

Zilian E, Maiss E. Detection of plum pox potyviral protein-protein interactions in planta using an optimized mRFP-based bimolecular fluorescence complementation system. J Gen Virol; 2011;92(Pt 12):2711-2723

Zilian E, Maiss E. An optimized mRFP-based bimolecular fluorescence complementation system for the detection of protein-protein interactions in planta. J Virol Methods; 2011;174(1-2):158-165

Übersichtsarbeiten

Müller T, Blasczyk R. Pluripotente Stammzellen heute. Transfusionsmedizin; 2011;1:15-21

Abstracts

2011 wurden 59 Abstracts publiziert.

Promotionen

Hinrichs, Jan (Dr. med.): Discrimination of HLA null and low expression alleles by cytokine-induced secretion of recombinant soluble HLA and the nature of peptides presented by a HLA class I low expression allele.

Jaimes, Becerra Yarúa Gabriela (PhD Dipl.-Biol.): Decreasing the immunogenicity of cell-based therapeutics by regulating the expression of HLA class II and adhesion molecules.

Stipendien

Jaimes, Yarúa (M.Sc.): Stipendiatin des Deutschen Akademischen Austauschdienstes (DAAD) und der Venezuelan Foundation Gran Mariscal de Ayacucho (FUNDAYACUCHO).

Antarianto, Radiana D. (M.Sc.): Stipendiatin des Deutschen Akademischen Austauschdienstes (DAAD).

Wissenschaftspreise

Bade-Döding, Christina (Dr. rer. nat.): Best Abstract Award der European Federation for Immunogenetics (EFI). Prag, Mai 2011.

Figueiredo, Constanca (Dr. rer. nat.): Best Abstract Award der European Federation for Immunogenetics (EFI). Prag, Mai 2011.

Gras, Christiane: Travel Award der European Federation for Immunogenetics (EFI), Prag.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.): Gutachter für das Institut national de la santé et de la recherche médical (INSERM, Frankreich), der American Cancer Society (USA) sowie der Kidney Resarch Foundation UK. Er ist Vorstandsvorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Immungenetik (DGI), Vorstandsmitglied der European Federation for Immunogenetics (EFI), Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI), 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.): Vorstandsmitglied der Arbeitsgemeinschaft der Ärzte staatlicher und kommunaler Blutspendedienste (StKB), Arzneimittelgutacher für die Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) und Gutachter für zahlreiche wissenschaftliche Fachzeitschriften.

Immenschuh, Stephan (PD Dr. med.): Gutachter 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.): Vorsitzender der Sektion Automation und Datenverarbeitung (ADV) der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI).

Patente

Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.), Figueiredo, Constanca (Dr. rer. nat.), Gras, Christine: Method for determination of and medicament for influencing the activity of the immune system EP11164434.0; Diagnostic method for determination of the activity of the immune system EP10161687.8.

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 steht daher die kooperative Einheit xPa (experimentelle Pathologie) koordiniert von der Abt. Versuchstierkunde bei Bedarf den verschiedenen Arbeitsgruppen 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 Stämmen, 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, und/oder Behandlung von Schmerzzuständen bei den Versuchstieren ist eine unverzichtbare und eine durch die Tierschutzgesetzgebung geforderte Aufgabe. Die Abt. Versuchstierkunde schenkt diesem Aspekt besondere Beachtung, berät und unterstützt im Sinne des Refinements durch optimale Narkose- und Analgesieverfahren.

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

Kleintierbildgebung mittels MRT

Die Erhebung funktioneller und morphologischer Daten mittels nicht invasiver Bildgebung ist in den letzten Jahren fester Bestandteil der präklinischen Forschung geworden.

Auch im Rahmen der Erprobung neuer, patientenorientierter Therapiekonzepte und spezifischer Therapeutika gewinnt besonders die Hochfeld-MRT zunehmend an Bedeutung. Eine Aufgabe ist daher die Anwendung und Weiterentwicklung von Bildgebungsverfahren und geeigneten Kontrastmitteln für die systembiologische Aufklärung pathophysiologischer Zusammenhänge und für die Erprobung neuer Therapiekonzepte. Ein weiteres Ziel ist es unter anderem, über die molekulare Bildgebung präklinische und klinische Forschung enger zu verknüpfen und neue Kandidaten für die Translation von Markern und Kontrastmitteln in der klinischen Erprobung zu gewinnen. Inhaltlich fokussiert sich die AG Kleintier MRT hierbei auf bereits etablierte Modelle, orientiert sich aber an den Erfordernissen der tierexperimentellen Forschung an der MHH bzw. dem ZTL und betreibt kooperative Projekte hinsichtlich kardiovaskulärer Pathologien, Tumorangiogenese, Tumordetektion aber auch auf degenerative Gefäßerkrankungen und fibrotischem Organumbau. Die Forschungsanstrengungen in diesem Bereich fokussieren sich auf die Applikation bewährter und neuer Methoden für die Untersuchung von Maus (oder Ratten-) Modellen humaner Erkrankungen.

Seit der Installation des Kleintier-MRT gibt es Forschungsbestrebungen in unterschiedlichen Richtungen, jüngste Erfolge zeigen sich bei der Darstellung von Entzündungen hinsichtlich IBD, entzündlicher Prozesse im Muskelgewebe und epileptogener Hirnveränderungen.

Die Bildanalyse Projekte konzentrieren sich hauptsächlich auf die effektive Anwendung von Computer-Software, um anatomische Bereiche der Maus oder Ratte zu registrieren, zu segmentieren oder in ihrem Funktionszusammenhang in zeitlicher Relation darzustellen. Die Möglichkeit, die Anatomie der verschiedenen Tiere zu registrieren und zu vergleichen ist ein wesentliches Instrument bei der Entwicklung von anatomischen und physiologischen Differenzierungsverfahren. Bis heute wurden Registrierungsverfahren evaluiert, die erfolgreich für anatomische Bilder von Gehirnen und Herzen eingesetzt wurden.

Nagermodelle von Erkrankungen des Menschen

Es gibt über viele Forschungsrichtungen verteilt angelegte Anstrengungen, geeignete Modelle in der Maus oder der Ratte zu erzeugen, die spezifisch Erkrankungen des Menschen abbilden um Therapien oder Krankheitsverläufe untersuchen zu können. Die Anwendung von am Kleintier-MRT vorhandener Methoden verbessert oder ermöglicht erst solche Studien, hinsichtlich der Reduktion von Tierzahlen, der longitudinalen Vergleichbarkeit und der Gewinnung von sonst nicht zugänglichen Parametern. Derzeitige Forschungsanstrengungen betreffen gezielt das Refinement der bereits vorhandenen Modelle und neuer Anwendungsbereiche. Bislang wurden bereits eine Reihe von Krankheiten mittels MRT im Tiermodell untersucht, darunter Epilepsie, Herzerkrankungen, ALS, Krebs, Nierenerkrankungen und Organtransplantation. Ergebnisse dieser Studien in den verschiedenen Bereichen sind „in press" oder teils bereits publiziert.

Das Kleintier-MRT etabliert Methoden der experimentellen (und molekularen) Bildgebung, entwickelt Grundlagen in der präklinischen biomedizinischen Bildgebung und bietet Dienstleistungen im Rahmen zahlreicher Forschungskooperationen an. Es unterstützt dabei die Forschung in der (Stamm-) Zellbiologie, Kardiologie, Onkologie, Neurologie und vieles mehr. Die technischen Entwicklungen umfassen in vivo Modelle, MRT-Kontrastmittel, Bewertung von Bioverteilung, Phänotypisierung, in vivo Charakterisierung von histopathologischen und physiopathologischen Prozessen und MRT-Methodenentwicklung, einschließlich Entwicklungen der molekularen Bildgebung, funktionellen MRT, Zell-Nachverfolgung(Tracking), Zell-Darstellung, MR-Angiographie und MR-Herzbildgebung. Die Magnetresonanz Bildgebung (MRI) von Versuchstieren hat sich zum anerkannten Standard in vielen Anwendungen entwickelt.

Sie ist insbesondere vorteilhaft bei der Phänotypisierung gentechnisch veränderter Tiere, da sie sich perfekt für eine umfassende Beschreibung der Veränderungen auf der Ebene der Organe oder dem Ganztier eignet.

■ Projektleitung: Martin Meier (Dr.), Johann Bauersachs (Prof. Dr.), Hedrich, Hans J. (Prof. Dr. med. vet.); Förderung: Rebirth

Ausgewählte Bildbeispiele:

Kardiovaskulär:

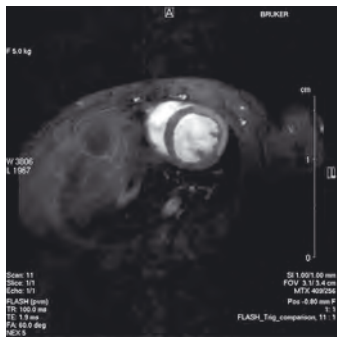


Abb. 1: Late enhancement. Kontrastmittelbasierte Darstellung der Infarktnarbe im Rattenherz. Während das KM aus dem Herzmuskel ausgewaschen ist verbleibt es in der Narbe länger und zeigt diese heller. Kontrastmittelfreie Darstellung (vollständig nicht-invasiv!)

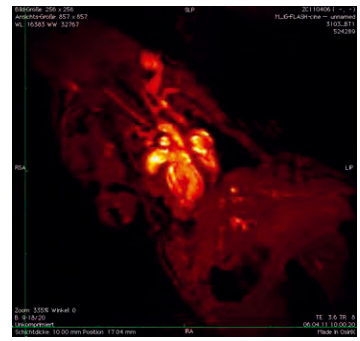


Abb. 2: Dynamische Darstellung der Kontrastmittelverteilung. Cinesequenzen erlauben die Darstellung der Kontrastmittelverteilung im Gefäßsystem, bzw. am schlagenden Herzen.

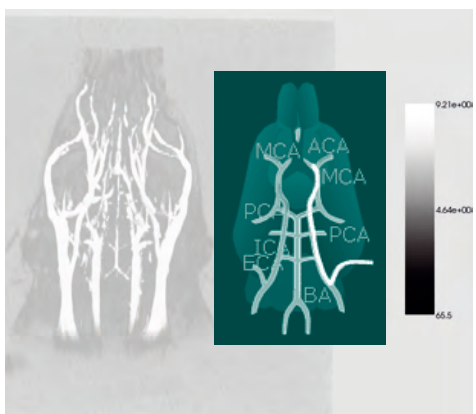


Abb. 3+3a: Gefäße im Kopfbereich (Abb. Links)

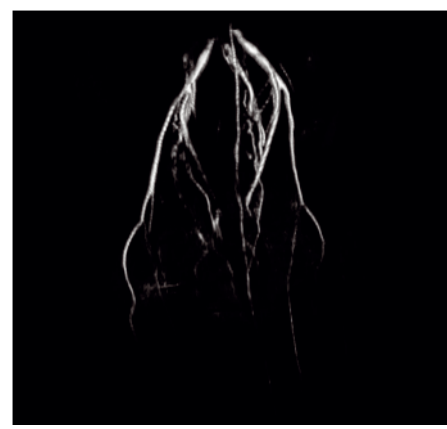


Abb. 3b: Rumpfbereich (Abb. Rechts) der Maus: arterielles Gefäßbett in den Hinterläufen und im Schwanz sichtbar.

Tumordetektion und Darstellung:

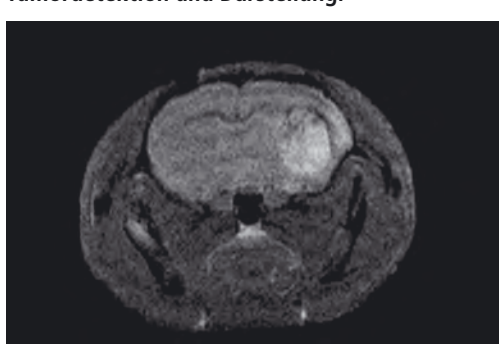


Abb. 4: Transplantationstumor (Maus): Im T2 gewichteten Bildkontrast erscheint der Tumorbereich heller als das umgebende Gewebe

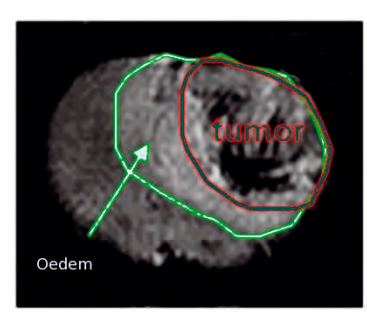


Abb. 5: Differenzierung von Tumor und Ödem mittels angepasster kontrastgebender Sequenzen und Diffusionsmessungen. Aus der Kombination von T2-Bildern und diffusiongewichteten Bildern ist die Abgrenzung von Tumor- und Ödembereich möglich.

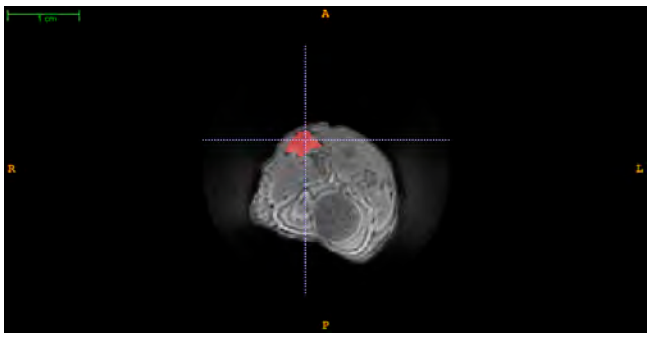


Abb.6: Quantitative Bestimmung des Tumorvolumens bzw. Wachstums mittels Segmentation in den Bilddaten. Schichtweise 3D Segmentation rot eingefärbt

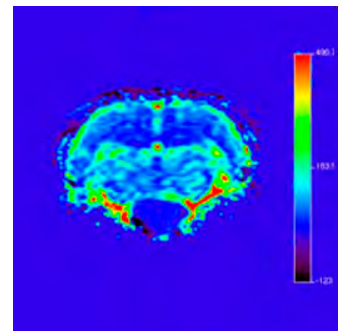


Abb.7: Quantitative Perfusionsmessungen im Gehirn. Farbkodierte Perfusion mit Maximum in den Gefäßen

Entzündung:

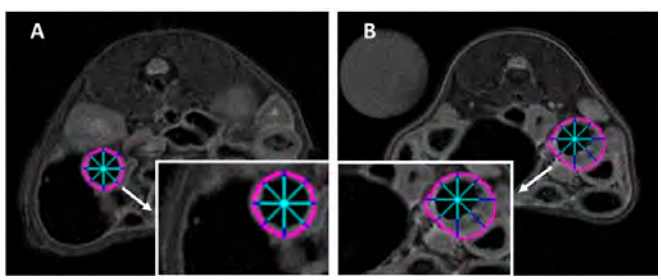


Abb.8: Darstellung entzündlicher Prozesse im Darm. Anatomische Veränderungen, hier die Wanddicke bzw physiologische Veränderungen bilden sich mittels T2-Kontrast (Signalanstieg in den betroffenen Arealen) ab.

Diffusionstensormessungen DTI

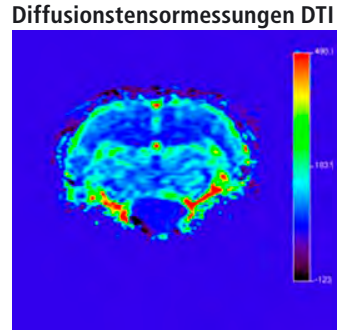


Abb.9: DTI mit farbkodierter Rekonstruktion der Faserrichtungen im Gehin einer Maus. Kortikale Fasern, der Balken (Pons) und hippokampale Fasern bilden sich in einheitlichen Farben ab.

Lungenbildgebung

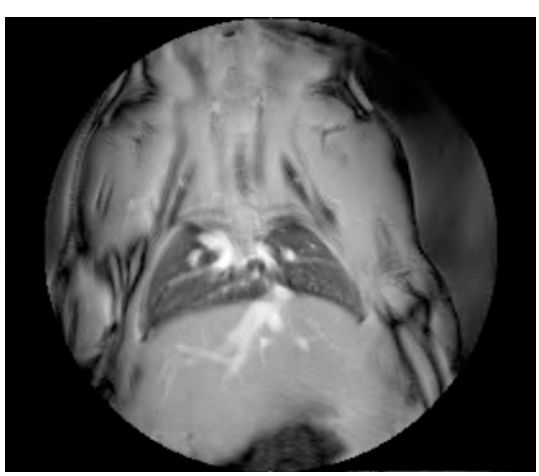


Abb.10: Modernste Methoden der sogenannten „ultrashort TE" Bildgebung am ultrahochfeld (7T) MR ermöglichen bislang nicht gekannte Weichteilkontraste, bis hin zur Darstellung von Lungengewebe in Nagern; hier dargestellt in der Maus:

Abb.11: Ultraschnelle Bildgebung ermöglicht die anatomische Darstellung einer Momentaufnahme des schlagenden Herzens einer Maus (ca. 400BPM) mit Aortenbogen in der Auswurfphase (Abbildung A).

Abb.12: Dabei gelingt die Darstellung pathologischer oder durch Eingriffe (Langzeitverlauf der linksventrikulären Hypertrophie von Mäuseherzen nach Aortenbanding) gezielt verursachter Veränderungen (Abbildung B)

Weitere Forschungsprojekte

Projekt Z1: Entwicklung, Zucht und Haltung keimfreier Mausstämme und Durchführung gnotobiotischer Experimente

■ Projektleitung: Hedrich, Hans J. (Prof. Dr. med. vet.), Dorsch, Martina (Dr. rer. nat.), Bleich, Andre (Prof. Dr. med. vet.); Förderung: SFB 621, DFG

Experimentelle Versuchstierpathologie

■ Projektleitung: Hedrich, Hans J. (Prof. Dr. med. vet.), S. Glage (Dr. med. vet.); Förderung: SFB 621, Projekt Z1

Therapie des caninen Prostatakarzinoms durch Hemmung des Gens HMGA2 im Mausmodell

■ Projektleitung: Hedrich, Hans J. (Prof. Dr. med. vet.), Dorsch, Martina (Dr. rer. nat.), Glage, S. (Dr. med. vet.); Kooperationspartner: Kooperation mit der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Prof. Nolte und Universität Bremen; Förderung: Rebirth

Bedeutung von Cd14 für intestinale Barriere- und Abwehrmechanismen im Darm

■ Projektleitung: Bleich, Andre (Prof. Dr. med. vet.); Förderung: DFG, BL 953/4.1

Einsatz von Informations- und Kommunikationstechnologien zur Optimierung der biomedizinischen Forschung in Südost-Niedersachsen

■ Projektleitung: Bleich, Andre (Prof. Dr. med. vet.); Förderung: EFRE

Etablierung eines virologischen Untersuchungspanels für Gerbils

■ Projektleitung: Bleich, Andre (Prof. Dr. med. vet.); Förderung: Gesellschaft für Versuchstierkunde

Einsatz der Magnetresonanztomographie zur Phänotypisierung einer experimentellen Darmentzündung im Modell der Interleukin-10 defizienten Maus

■ Projektleitung: Bleich, Andre (Prof. Dr. med. vet.); Förderung: Gesellschaft für Versuchstierkunde.

Charakterisierung des Hauptsuszeptibilitätslocus Cdcs1 für chronisch entzündliche Darmerkrankungen

■ Projektleitung: Bleich, Andre (Prof. Dr. med. vet.)

Einfluss des murinen Norovirus auf Tiermodelle für chronisch entzündliche Darmerkrankungen.

■ Projektleitung: Bleich, Andre (Prof. Dr. med. vet.)

Molekulargenetische Differenzierung von Sublinien der Maus und Ratten Inzuchtstämme

■ Projektleitung: Wedekind, D. (PD Dr. rer. nat.), Hedrich, Hans J. (Prof. Dr. med. vet.)

Genetische und funktionelle Charakterisierung eines Tiermodells für den T1D - die LEW.1AR1-iddm Ratte

■ Projektleitung: Wedekind, D. (PD Dr. rer. nat.), Hedrich, Hans J. (Prof. Dr. med. vet.); Kooperationspartner: Kooperation Institut für klinische Biochemie (Prof. Dr. Lenzen), Universität Bremen (PD Dr. Dreher)

Genetische und funktionelle Charakterisierung eines Tiermodells für das Usher Syndrom - die LEW-*Myo15*^{ci2} Ratte

■ Projektleitung: Wedekind, D. (PD Dr. rer. nat.), Glage, S. (Dr. med. vet.), Hedrich, Hans J. (Prof. Dr. med. vet.); Kooperationspartner: Kooperation mit der Core facility Massenspektroskopie, Prof. Pich und Institut für Klinische Biophysik, Prof. Tsiavaliaris und der Universität Bremen, PD Dr. Dreher; Förderung: GV-SOLAS

Intraoperative EEG-Analyse zur Beurteilung der Narkosetiefe während kardiopulmonaler Bypass-Operationen im Schafmodell

■ Projektleitung: Otto, K. (Prof. Dr. med. vet.); Förderung: ECLAM-ESLAV Foundation

Untersuchung der neuroprotektiven Wirksamkeit von mikroverkapselten, Glucagon-like Peptide-1 produzierenden mesenchymalen Knochenmarkstammzellen im Schweine Modell der intrazerebralen Blutung.

■ Projektleitung: Glage, S. (Dr. med. vet.), Hedrich, Hans J. (Prof. Dr. med. vet.); Kooperationspartner: Brinker, T. (Prof.), International Neuroscience Institute

Originalpublikationen

Bankstahl JP, Bankstahl M, Kuntner C, Stanek J, Wanek T, Meier M, Ding XQ, Müller M, Langer O, Löscher W. A novel positron emission tomography imaging protocol identifies seizure-induced regional overactivity of P-glycoprotein at the blood-brain barrier. J Neurosci; 2011;31(24):8803-8811

Barkhausen T, Tschernig T, Rosenstiel P, van Griensven M, Vonberg RP, Dorsch M, Mueller-Heine A, Chalaris A, Scheller J, Rose-John S, Seegert D, Krettek C, Waetzig GH. Selective blockade of interleukin-6 trans-signaling improves survival in a murine polymicrobial sepsis model*. Crit Care Med; 2011;39(6):1407-1413

Ermann J, Garrett WS, Kuchroo J, Rourida K, Glickman JN, Bleich A, Glimcher LH. Severity of innate immune-mediated colitis is controlled by the cytokine deficiency-induced colitis susceptibility-1 (Cdcs1) locus. Proc Natl Acad Sci U S A; 2011;108(17):7137-7141

Föhse L, Suffner J, Suhre K, Wahl B, Lindner C, Lee CW, Schmitz S, Haas JD, Lamprecht S, Koenecke C, Bleich A, Hämmerling GJ, Malissen B, Suerbaum S, Förster R, Prinz I. High TCR Diversity ensures optimal Function and Homeostasis of FoxP3(+) Regulatory T cells. Eur J Immunol; 2011;41(11):3101-3113

Glage S, Klinge PM, Miller MC, Wallrapp C, Geigle P, Hedrich HJ, Brinker T. Therapeutic concentrations of glucagon-like peptide-1 in cerebrospinal fluid following cell-based delivery into the cerebral ventricles of cats. Fluids Barriers CNS; 2011;8:18

Held N, Hedrich HJ, Bleich A. Successful sanitation of an EDIM-infected mouse colony by breeding cessation. Lab Anim; 2011;45(4):276-279

Held N, Lewis AL, Hedrich HJ, Brinker T, Glage S. A safety and toxicity assessment of the administration of multiple intracerebral injections of irinotecan or doxorubicin drug-eluting beads. Clin Transl Oncol; 2011;13(10):742-746

Held N, Smits BM, Gockeln R, Schubert S, Nave H, Northrup E, Cuppen E, Hedrich HJ, Wedekind D. A mutation in Myo15 leads to Usher-like symptoms in LEW/Ztm-ci2 rats. PLoS One; 2011;6(3):e15669

Kleinschmidt K, Klinge PM, Stopa E, Wallrapp C, Glage S, Geigle P, Brinker T. Alginate encapsulated human mesenchymal stem cells suppress syngeneic glioma growth in the immunocompetent rat. J Microencapsul; 2011;28(7):621-627

Konerding WS, Hedrich HJ, Bleich E, Zimmermann E. Paw preference is not affected by postural demand in a nonprimate mammal (Felis silvestris catus). 126; 2011;22

Mauritz C, Martens A, Rojas SV, Schnick T, Rathert C, Schecker N, Menke S, Glage S, Zweigerdt R, Haverich A, Martin U, Kutschka I. Induced pluripotent stem cell (iPSC)-derived Flk-1 progenitor cells engraft, differentiate, and improve heart function in a mouse model of acute myocardial infarction. Eur Heart J; 2011;32(21):2634-2641

Munder A, Wölbeling F, Kerber-Momot T, Wedekind D, Baumann U, Gulbins E, Tummler B. Acute intratracheal Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis mice is age-independent. Respir Res; 2011;12(1):148

Northrup E, Eisenblatter R, Glage S, Rudolph C, Dorsch M, Schlegelberger B, Hedrich HJ, Zschemisch NH. Loss of Dnd1 facilitates the cultivation of genital ridge-derived rat embryonic germ cells. Exp Cell Res; 2011;317(13):1885-1894

Osiak A, Radecke F, Guhl E, Radecke S, Dannemann N, Lütge F, Glage S, Rudolph C, Cantz T, Schwarz K, Heilbronn R, Cathomen T. Selection-independent generation of gene knockout mouse embryonic stem cells using zinc-finger nucleases. PLoS One; 2011;6(12):e28911

Otto KA, Cebotari S, Höffler HK, Tudorache I. Electroencephalographic Narcotrend index, spectral edge frequency and median power frequency as guide to anaesthetic depth for cardiac surgery in laboratory sheep. Vet J; 2012;191(3):354-359

Peschke E, Hofmann K, Bähr I, Streck S, Albrecht E, Wedekind D, Mühlbauer E. The insulin-melatonin antagonism: studies in the LEW.1AR1-iddm rat (an animal model of human type 1 diabetes mellitus). Diabetologia; 2011;54(7):1831-1840

Peschke E, Hofmann K, Pönicke K, Wedekind D, Mühlbauer E. Catecholamines are the key for explaining the biological relevance of insulin-melatonin antagonisms in type 1 and type 2 diabetes. J Pineal Res; 2011;DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00951.x

Pfaff N, Lachmann N, Kohlscheen S, Sgodda M, Arauzo-Bravo MJ, Greber B, Kues WA, Glage S, Baum C, Niemann H, Schambach A, Cantz T, Moritz T. Efficient hematopoietic redifferentiation of induced pluripotent stem cells derived from primitive murine bone marrow cells. Stem Cells Dev; 2012;21(5):689-701

Pincha M, Salguero G, Wedekind D, Sundarasetty BS, Lin A, Kasahara N, Brugman MH, Jirmo AC, Modlich U, Gutzmer R, Büsche G, Ganser A, Stripecke R. Lentiviral vectors for induction of self-differentiation and conditional ablation of dendritic cells. Gene Ther; 2011;18(8):750-764

Rahman S, Sowa ME, Ottinger M, Smith JA, Shi Y, Harper JW, Howley PM. The Brd4 extraterminal domain confers transcription activation independent of pTEFb by recruiting multiple proteins, including NSD3. Mol Cell Biol; 2011;31(13):2641-2652

Rothe M, Rittelmeyer I, Iken M, Rüdrich U, Schambach A, Glage S, Manns MP, Baum C, Bock M, Ott M, Modlich U. Epidermal growth factor improves lentivirus vector gene transfer into primary mouse hepatocytes. Gene Ther; 2011;DOI: 10.1038/gt.2011.117.

Salguero G, Sundarasetty BS, Borchers S, Wedekind D, Eiz-Vesper B, Velaga S, Jirmo A, Behrens G, Warnecke G, Knofel AK, Blasczyk R, Mischak-Weissinger EM, Ganser A, Stripecke R. Pre-conditioning therapy with lentivirally reprogrammed dendritic cells accelerates the homeostatic expansion of antigen-reactive human T cells in NOD. Rag1-/-.IL-2r(gamma)c-/- mice. Hum Gene Ther; 2011;20(10):1209-1224

Xiao F, Juric M, Li J, Riederer B, Yeruva S, Kumar Singh A, Zheng L, Glage S, Kollias G, Dudeja P, Tian DA, Xu G, Zhu J, Bachmann O, Seidler U. Loss of downregulated in adenoma (DRA) impairs mucosal HCO(3) (-) secretion in murine ileocolonic inflammation. Inflamm Bowel Dis; 2012;18(1):101-111

Übersichtsarbeiten

Janus LM, Bleich A. Coping with parvovirus infections in mice: health surveillance and control. Lab Anim; 2012;46(1):14-23

Abstracts

2011 wurden 16 Abstracts publiziert.

Promotionen

Achard, Marcel (Dr. med. vet.): Charakterisierung eines murinen Norovirus: Auswirkungen des Virus auf die experimentelle chronisch entzündliche Darmerkrankung bei der Interleukin-10 defizienten Maus.

Northrup, Emily (PhD): Dnd1: from germ cells to teratomas in the rat.

Stipendien

Svenja Michael: StrucMed, 01.08.2010 bis 31.04.2011.

Mirijana Basic: 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 1995), 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 (bis Ende 2011); 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 in- & ausländischer Forschungsförderungseinrichtungen; Editorial Board Laboratory Animals; Tierschutzbeauftragter der MHH.

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 und des Examination Committees; Mitglied des wissenschaftlichen Komitees des FELASA-Meetings 2013. Reviewer für verschiedene Fachzeitschriften; stellvertretender Tierschutzbeauftragter der MHH; Tierschutzbeauftragter des NZBMT.

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. Wissenchaftlichen Tagung in Dresden 2011 der Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-SOLAS); Mitglied der

Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM); Member of the Committee of Management and Executive Committee of Laboratory Animals Limited; Board member of the Federation of European Laboratory Animal Science Associations (FELASA) as Representative of GV-SOLAS; stellvertretende Tierschutzbeauftragte der MHH; Tätigkeiten als Reviewer für: Laboratory Animals, Journal of the American Association für Laboratory Animal Science; stellvertretende Tierschutzbeauftragte der MHH.

Silke Glage (Dr. med. vet, DipECLAM): European Society for Laboratory Animal Veterinarians (ESLAV): Mitglied des Vorstands, Vorsitz Scientific Working Group (ESLAV), Mitglied im Scientific Committee, Natl. Rep. Deutschland; Mitglied der ESTP (European Society of Toxicologic Pathology); Tätigkeiten als Reviewer für Laboratory Animals; stellvertetende Strahlenschutzbeauftragte (RöVO) für das ZTL; stellvertretende Tierschutzbeauftragte der MHH.

Martin Meier (Dr. rer. nat.): Mitglied in der ISMRM (International Society for Magnetic Resonance in Medicine; Mitglied in der NWG (Neurowissenschaftlichen Gesellschaft); Mitglied in der SfN (Society for Neuroscience), Mitglied in der Naturwissenschaftlichen Vereinigung Bremen; Vorsitzender im Landesverband Nds. des VBIO, Verband Biologie, Biowissenschaften und Biomedizin in Deutschland e.V., Reviewer Tätigkeiten: Behav. Brain Research.

Klaus Otto (Prof. Dr. med. vet., DACVA, DipECVAA, DipECLAM): ECVAA (European College of Veterinary Anaesthesia and Analgesia), President des Colleges (seit Januar 2012); 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; Tätigkeiten als Reviewer für: British Journal of Anaesthesia, Physiology & Behavior, The Veterinary Journal; Strahlenschutzbeauftragter (RöVO) für das ZTL, stellvertretender Tierschutzbeauftragter der MHH.

Dirk Wedekind (PD Dr. rer. nat.): Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat der Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-SOLAS), Mitglied im Ausschuss für Versuchstierzucht und Genetik, AG Strategie der GV-SOLAS, IT Lösungen für Tierhausverwaltungen; Industrie und Handelskammer Hannover, Mitglied des Prüfungsausschusses der IHK Berufszweig Biologielaborant; Tätigkeiten als Reviewer für: Laboratory Animals; Fachwissenschaftler Versuchstierkunde; stellvertretender Tierschutzbeauftragter der MHH; Mitglied im Vorstand des VBIO Landesverband Niedersachsen.

Institut für Virologie

Direktor: Prof. Dr. Thomas Schulz

Tel.: 0511 / 532-6736 • E-Mail: schulz.thomas@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/virologie.html

Forschungsprofil

Forschungsschwerpunkte des Instituts für Virologie sind die Untersuchung der Pathogenese der Herpesvirus- und Adenovirus-Infektionen sowie der molekularen Mechanismen des Zelleintritts, der Latenz und der Assemblierung dieser Viren. Des weiteren werden die Zell- und Molekularbiologie von Retroviren, Enteroviren und des Hepatitis C Virus analysiert. Infektionen mit Herpes- und Adenoviren stellen ein großes, teilweise lebensbedrohliches Risiko für immunsupprimierte Patienten dar wie z.B. Transplantat-Empfängern, einer für die MHH besonders wichtigen Patientengruppe.
Im Jahr 2011 waren am Institut 8 Arbeitsgruppen tätig:
- Dr. rer. nat. Jens Bohne (Retroviren)
- Dr. med. Tina Ganzenmüller
- PD Dr. med. Albert Heim (Adenoviren, Enteroviren)
- Prof. Dr. rer. nat. Martin Messerle (Cytomegalovirus)
- Prof. Dr. rer. nat. Stefan Pöhlmann (HIV, 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)

Im Jahr 2011 wurden substantielle, begutachtete Drittmittel in einem Umfang von ca. 1.5 Mio. € von der DFG, der EU, dem BMBF, dem Land Niedersachsen, der Helmholtz-Gesellschaft, dem Robert-Koch-Institut und dem DAAD ausgegeben. An dem im Jahr 2010 konstituierten DFG-Sonderforschungsbereich SFB 900 „Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle" ist das Institut mit 5 Projekten beteiligt (M. Messerle [zusammen mit Prof. Förster, Institut für Immunologie], S. Pöhlmann [zusammen mit Prof. Gerardy-Schahn, Institut für Zelluläre Chemie], B. Sodeik, T. F. Schulz, B. Wölk [zusammen mit Prof. H. Wedemeyer, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie). Sprecher des SFB 900 ist der Leiter des Instituts für Virologie, Herr Prof. Dr. Thomas Schulz. Weiterhin ist das Institut mit Forschungsprojekten in den Sonderforschungsbereichen SFB 566 (T. F. Schulz) und SFB 587 (M. Messerle) vertreten sowie an dem DFG-Schwerpunktprogram SPP1175 „Dynamics of Cellular Membranes and their Exploitation by Viruses" (B. Sodeik).
Im Institut forschten 34 naturwissenschaftliche Doktoranden mit Förderung aus dem internationalen Graduiertenkolleg 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 (Tina Ganzenmüller, A. Heim, B. Wölk). Nachdem Prof. Pöhlmann im Oktober 2010 den Ruf auf die Stelle des Leiters der Abteilung Infektionsbiologie am Deutschen Primatenzentrum und eine W3-Professur an der Universität Göttingen angenommen hatte, ist seine Arbeitsgruppe in 2011 sukzessiv dorthin umgezogen. Mehrere Arbeitsgruppen des Instituts (M. Messerle, T. F. Schulz, B. Sodeik, B. Wölk) sind an bereits bewilligten Projekten des „Deutsches Zentrum für Infektionsforschung" (DZIF) beteiligt und an der Antragstellung von DZIF-Projekten für die Förderphase 2013-2015.

Forschungsprojekte

Immunmodulation durch die polymorphen RL11-Glykoproteine des Cytomegalovirus

Die Infektion mit dem humanen Cytomegalovirus (CMV), insbesondere die rekurrente Infektion, die aus der Reaktivierung des Virus aus der chronischen, latenten Infektion resultiert, ist ein großes Risiko für immunsupprimierte Transplantationspatienten. Dank engmaschiger Diagnoseverfahren und verbesserten antiviralen Medikamenten führt die CMV-Infektion bei dieser Patientengruppe heute nur noch selten zu lebensbedrohlichen Erkrankungen. Gleichwohl ist die Beherrschung des CMV-Risikos bei immunsupprimierten Patienten mit beträchtliche Kosten verbunden, und häufige CMV-Reaktivierung kann in Abstoßungsreaktionen resultieren und schließlich dem Verlust des transplantierten Organs oder seiner Funktion (chronic rejection). Die Häufigkeit von Reaktivierungen und damit verbunden das Risiko für den Funktionsverlust eines Organs scheint bei verschiedenen Patienten sehr unterschiedlich ausgeprägt zu sein; es wird vermutet, dass dafür sowohl virale Faktoren als auch eine genetische Prädisposition des Patienten eine Rolle spielen. Die Kenntnis solcher Risikofaktoren würde es ermöglichen, sowohl die diagnostischen Verfahren als auch die antivirale Therapie individuell auf den jeweiligen Patienten zuzuschneiden.

CMV kodiert für mindestens 170 verschiedene Proteine, wobei viele dieser Proteine nicht Bestandteil des Viruspartikels sind. Diese Nicht-Strukturproteine nehmen vielfach Einfluss auf Funktionen der infizierten Zellen oder des Organismus. Zum Beispiel interferieren zahlreiche Nichtstrukturproteine von CMV mit den verschiedenen Immun-Effektor-Mechanismen des Wirtsorganismus. Die sogenannten CMV-Immunmodulatoren ermöglichen es dem Virus, selbst bei vorhandener humoraler und zellulärer Immunität wieder aktiv werden zu können, wodurch es zu häufigen Entzündungsreaktionen kommt, welche wiederum das Überleben eines transplantierten Organs gefährden. Eine ganze Reihe der immunmodulierenden Virusproteine sind zwischen verschiedenen CMV-Isolaten hoch konserviert, sollten also gleiche Aktivität zeigen und können folglich kaum für einen unterschiedlichen Krankheitsverlauf nach CMV-Infektion verantwortlich sein. Einige CMV-Proteine zeichnen sich jedoch durch einen ausgeprägten Polymorphismus aus und die kodierenden Gene gelten deshalb als Kandidaten, welche die Virulenzunterschiede zwischen verschiedenen CMV-Stämmen erklären könnten.

Eine solche Gengruppe wird von der CMV RL11-Familie repräsentiert. Diese Genfamilie kodiert für 14 verschiedene virale Proteine, die bisher nur wenig charakterisiert wurden. Zwischen verschiedenen Varianten einzelner RL11-Proteine gibt es bis zu 50% Unterschied in der Aminosäuresequenz. Aufgrund der Primärstrukturdaten wird entweder eine Expression auf der Oberfläche infizierter Zellen postuliert oder die Freisetzung aus Zellen, und fast alle RL11-Proteine weisen eine typische Immunglobulin-Domäne (Ig-fold) auf, welche auch bei anderen zellulären und viralen immunmodulatorischen Proteinen gefunden wurde, z.B. bei den E3-Proteine von Adenoviren. Die CMV RL11-Proteine sind deshalb prädestiniert für immunmodulatorische Funktionen und wir vermuten, dass sie mit wichtigen zellulären Proteinen auf Immunzellen interagieren.

Wir haben damit begonnen, eines der RL11-Proteine, UL11, näher zu charakterisieren, seine zellulären Interaktionspartner zu identifizieren und die funktionellen Konsequenzen der Interaktion zu analysieren. Unter Verwendung eines UL11-exprimierenden Adenovirus-Vektors und einem UL11-spezifischen Antiserum konnten wir bestätigen, dass UL11 membranständig ist und für den Transport an die Zellmembran keine weiteren CMV-Proteine benötigt.

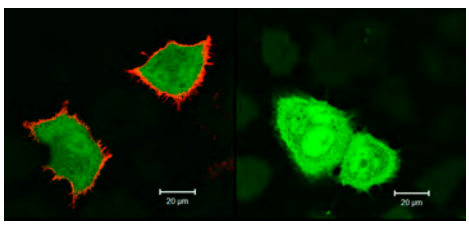


Abb. 1: Oberflächenexpression des CMV-Proteins UL11. A549 Epithelzellen wurden mit dem UL11-exprimierenden Adenovirus-Vektor rAdV UL11 oder dem Kontrollvektor rAdV GFP transduziert und 72 h später mit einem UL11-spezifischen Antiserum gefärbt. Transduzierte Zellen sind mittels der GFP-Expression detektierbar (aus Gabaev et al. 2011, PLoS Pathogens).

Zur Identifikation des zellulären Interaktionspartners von UL11 wurde ein Fc-Fusionprotein mit der extrazellulären Domäne von UL11 hergestellt und zunächst Bindungsstudien mit verschiedenen Zelllinien und primären Leukozyten durchgeführt. UL11-Fc bindet an B- und T-Zelllinien und an verschiedene myeloide und lymphoide Zellen (B- und T-Zellen, NK-Zellen, Monozyten). Daraus wurde geschlossen, dass der zelluläre Interaktionspartner von UL11 auf fast allen Zellen hämatopoetischen Ursprungs exprimiert wird. Pulldown-Experimente mit UL11-Fc und Lysaten aus Jurkat T-Zellen führten zur Detektion von zwei Proteinbanden mit einer molekularen Masse von 180 bis 220 kDa. In Zusammenarbeit mit Prof. Andreas Pich (Institut für Toxikologie) wurden diese beiden Proteine durch massenspektrometrische Analyse als unterschiedliche Isoformen der Rezeptor-Tyrosin-Phosphatase CD45 identifiziert. CD45 wird auf fast allen myeloiden Zellen exprimiert und ist für die Weiterleitung von aktivierenden Signalen, die von B-Zell- und T-Zell-Rezeptoren empfangen werden, von essentieller Bedeutung. Die Hypothese, dass das UL11 CMV-Protein mit dem zellulären CD45-Protein interagiert, konnte durch folgende Ergebnisse bekräftigt werden: (i) Die durch UL11-Fc präzipitierten Proteine werden von einem CD45-spezifischen Antikörper erkannt. (ii) UL11-Fc bindet nicht an Jurkat T-Zellen, die kein CD45 exprimieren. (iii) Nach Transfektion von 293-T-Zellen mit Expressionsplasmiden für die CD45-Isoformen RABC und R0 werden auf der Oberfläche dieser Zellen Moleküle exprimiert, welche sowohl von CD45-spezifischen Antikörpern als auch von UL11-Fc erkannt werden. (iv) Die Bindung von UL11-Fc an CD45 auf Jurkat-Zellen kann durch einen CD45-spezifischen Antikörper gehemmt werden (AICD45.2), nicht jedoch durch andere CD45-spezifische Antikörper (z.B. UCHL-1). Dies legt nahe, dass UL11-Fc an eine bestimmte Domäne von CD45 bindet. (v) UL11-Fc bindet nicht an murines CD45 und nicht an humanes CD43. Dies unterstreicht die Spezifität der Interaktion mit humanem CD45 und zeigt weiterhin, dass die Bindung von UL11-Fc nicht allein durch Wechselwirkung mit Glykanen erklärt werden kann, wie dies z.B. bei Lektinen der Fall ist, die sowohl mit CD45 als auch mit CD43 interagieren. Interessanterweise scheinen sich die UL11-Varianten von verschiedenen CMV-Isolaten in der Stärke der Bindung an CD45 zu unterscheiden. Dieser Aspekt verdient weiteres Augenmerk, da eine unterschiedliche Bindungskapazität vermutlich auch funktionelle Konsequenzen hat (siehe unten) und damit unterschiedliche immunmodulatorische Fähigkeiten von UL11-Varianten bzw. verschiedenen CMV-Stämmen bedingen könnte. Auch für CD45 sind Polymorphismen beschrieben worden, z.B. gibt es CD45-Genvarianten, die ein Umschalten des CD45-Expressionsmusters von der Isoform CD45RA zu CD45R0 nicht zulassen. Patienten, die über solche CD45 Genvarianten verfügen, besitzen Memory T-Zellen mit leicht aktivierbarem Phänotyp und könnten deshalb anfälliger für Autoimmunkrankheiten sein. Bisher konnten wir keine Unterschiede in der Bindungskapazität von UL11 an die verschiedenen CD45-Isoformen feststellen; dieser Gesichtspunkt bedarf aber noch weiterer Untersuchungen. Für das full-length UL11-Protein konnten wir ebenfalls eine Interaktion mit CD45 nachweisen: Zellen, welche mit einem UL11-exprimierenden adenoviralen Vektor transduziert wurden, erwarben die Fähigkeit CD45-exprimierende Zellen wie Jurkat T-Zellen oder PBMC zu binden, nicht jedoch CD45-negative Jurkat T-Zellen.

Schließlich konnten wir in Zusammenarbeit mit Prof. Roland Jacobs (Klinik für Immunologie) zeigen, dass die Proliferation von primären T-Zellen nach Inkubation mit CD45 und Stimulation mit TCR-spezifischen Antikörpern signifikant reduziert war. Da nach Inkubation von Jurkat T-Zellen und Aktivierung des T-Zell-Rezeptors die nachweisbare Menge an funktionell wichtigen Tyrosin-phosphorylierten Signalmolekülen stark vermindert war, ist dies auf eine Hemmung der Signaltransduktion in den T-Zellen zurückzuführen. Der genaue Wirkungsmechanismus von UL11 bedarf der weiteren Untersuchung. Es ist bekannt, dass die Lck-Kinase eines der Hauptzielproteine von CD45 darstellt. CD45 dephosphoryliert Lck an einem Tyrosin-Rest (Y505) seiner regulatorischen Domäne und hält die Kinase damit in einer offenen, aktivierbaren Konformation (primed state). Aktives Lck wiederum ist essentiell für die Weiterleitung von Signalen, die von T-Zellen über den TCR empfangen werden. Es ist gut vorstellbar, dass CMV mittels des UL11-Proteins versucht, die Empfindlichkeit von T-Zellen zu verringern und damit die Elimination von infizierten Zellen durch T-Zellen zu verhindern bzw. zu verzögern. Der Mechanismus mit dem die Aktivität von CD45 reguliert wird, ist jedoch umstritten. Diskutiert wird u. a. eine Verminderung der Aktivität aufgrund einer Dimerisierung von CD45-Molekülen oder eine räumliche

Separation der CD45-Moleküle von ihren Lck-Zielmolekülen. Es ist denkbar, dass mit dem hier gefundenen viralen Liganden ein Beitrag zum Verständnis des Wirkungsmechanismus von CD45 geleistet werden kann.

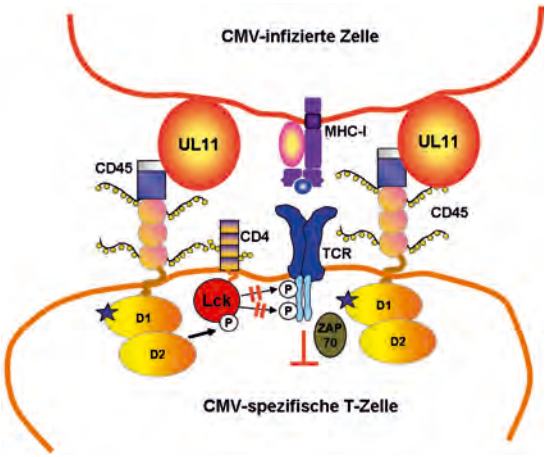


Abb. 2: Potentieller Wirkungsmechanismus des CMV UL11-Proteins. UL11 wird auf der Oberfläche von CMV-infizierten Zellen exprimiert, interagiert mit CD45 auf T-Zellen und hemmt dessen Phosphatase-Aktivität und damit die Dephosphorylierung von Lck. Dies führt zur Inaktivierung von Lck, wodurch die Weiterleitung von TCR-Signalen blockiert wird.

Unsere weiteren Arbeiten zielen auf die Funktion von UL11 im Kontext der CMV-Infektion ab. Erste Ergebnisse deuten darauf hin, dass UL11 tatsächlich von bestimmten CMV-Stämmen exprimiert wird. Weiterhin haben wir Hinweise darauf, dass die luminale Domäne von UL11 von der C-terminalen Transmembranregion abgespalten wird. Es bleibt zu prüfen, ob UL11 von infizierten Zellen sekretiert wird, oder ob es eine Funktion innerhalb infizierter Zellen wahrnimmt. Sollte es sich bei UL11 um ein sekretiertes lösliches Protein handeln, könnte dies die Beeinträchtigung der T-Zellfunktion, die bei akuter CMV-Infektion beobachtet werden kann, zumindest partiell erklären. Dies würde einen neuen Ansatzpunkt für die Behandlung der CMV-Infektion eröffnen.

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat); Kooperationspartner: Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Pich, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Toxikologie, Schwinzer, Reinhard (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie; Förderung: DFG SFB 738 (bis 06/2011); VISTRIE (Vernetzungsfond der Helmholtz-Gesellschaft, seit 10/2011); Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

Weitere Forschungsprojekte

Untersuchungen zur post-transkriptionellen Genregulation and Virus-Wirtsinteraktionen beim Kaposi Sarkoma Herpesvirus (KSHV)

■ Projektleitung: Bohne, Jens (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Mandel-Gutfreund, Y. (Prof. Dr.), Technion University, Haifa, Israel; Förderung: Land Niedersachsen MWK: VW ZN2628

Molekulare Mechanismen von Immundefizienzen

■ Projektleitung: Bohne, Jens (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Klein, Christoph (Prof. Dr.), Dr. Hauners Kinderhospital, LMU München

Regulation of RNA export: the interplay of quality control and processing signals

■ Projektleitung: Bohne, Jens (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Cordes, V. (Dr. rer. nat.), MPI für biophysikalische Chemie Göttingen; Förderung: Graduiertenprogramm MHH-HBRS „Molecular Medicine"

Searching for a novel oncogenic virus in human carcinoma samples by high-throughput sequencing

■ Projektleitung: Ganzenmüller, Tina (Dr. med.), Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Gutzmer, Ralf (PD. Dr. med.), Hautklinik, MHH; Förderung: Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

Charakterisierung des pulmonalen Mikrobioms in lungentransplantierten Patienten und seine Korrelation mit akuter Abstoßungsreaktion und der Entwicklung des Bronchiolitis Obliterans Syndroms (BOS)

■ Projektleitung: Ganzenmüller, Tina (Dr. med.), 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, MHH; Förderung: BMBF (IFB-Tx), Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

Prospektive diagnostische Studie zum „Nutzen der quantitativen CMV-PCR im Stuhl für die Diagnose der CMV-Kolitis"

■ Projektleitung: Ganzenmüller, Tina (Dr. med.), Heim, Albert (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Becker, Jan Ulrich (Dr. med.), Institut für Pathologie, MHH

Prävalenz und klinische Bedeutung von Adenovirus-Atemwegs-Infektionen

■ Projektleitung: Heim, Albert (PD Dr. med.); Förderung: Robert-Koch-Institut, Netzwerk Atemwegsinfektionen

Prävalenz und klinische Bedeutung von Adenovirus-Gastroenteritis

■ Projektleitung: Heim, Albert (PD Dr. med.); Förderung: Robert-Koch-Institut, Netzwerk Enterale Infektionen

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

Inzidenz der disseminierten Adenovirusinfektion in erwachsenen stammzelltransplantierten Patienten

■ Projektleitung: Heim, Albert (PD Dr. med.), Ganzenmüller, Tina (Dr. med.); Kooperationspartner: Trenschel, Rudolf (Dr.med.), Universität Essen; Buchholz, Stefanie (Dr. med.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, MHH

Der Einfluss von intrahepatischer Herpesvirusreplikation (CMV, EBV, HHV6) auf das Lebertransplantatüberleben

■ Projektleitung: Heim, Albert (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Pischke, Sven (Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH

Typabhängige Adenoviruspersistenzmuster in humanen T-Lymphozyten-Zelllinien

■ Projektleitung: Heim, Albert (PD Dr. med.)

Mechanismen der Latenz und der Reaktivierung von Cytomegalovirus in der Lunge

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG SFB 587, Projekt A13

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; Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

Mechanismen der Kapsidreifung von HCMV

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG Einzelförderung (Me 1102/3-1); Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

In vivo monitoring of the MCMV infection

■ Projektleitung: Messerle, Martin (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

Bedeutung von GPR15 für den HIV und SIV Zelltropismus und Apoptose-Induktion

■ Projektleitung: Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG IRTG 1273

Tetherin and Vpu: Molecular studies and clinical relevance of a new therapeutic target in HIV infection

■ Projektleitung: Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Deutsche AIDS-Gesellschaft, Graduiertenprogramm MHH-HBRS „Molecular Medicine"

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

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

Interaktion von HIV mit Thrombozyten

■ Projektleitung: Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Graduiertenprogramm MHH-HBRS „Molecular Medicine"

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

Die Funktion des latenten Membranproteins (TMP/K15) des Kaposi Sarkoma Herpesvirus

■ Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG SFB 566, TP B11

Die Infektion endothelialer Zellen mit dem Kaposi Sarkoma Herpesvirus/humanen Herpesvirus 8 (KSHV/HHV8): Mechanismen der Persistenz, Replikation und abnormaler Differenzierung

■ Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG-SPP 1130 „Infektionen des Endothels" (Schu1668/2-3); 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 Bedeutung zellulärer chromatinmodulierender BET Proteine für die Integration von Retroviren

■ Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG IRTG1273

Die Rolle des Tumorsuppressorproteins p73 in der latenten Persistenz des Kaposi Sarkoma Herpesvirus
■ Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG IRTG1273

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

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

Die Interaktion von Herpes-Simplex-Virus-Kapsiden mit Mikrotubuli-Motoren
■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer.nat.); Kooperationspartner: Kann, Michael (Prof. Dr. med.), Université Bordeaux 2, CNRS UMR 5234, France; Förderung: DAAD-Procope; Graduiertenprogramm MHH-HBRS „Molecular Medicine"

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

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)

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"

Originalpublikationen

Alkharsah KR, Schulz TF. A Role for the Internal Repeat of the Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Latent Nuclear Antigen in the Persistence of an Episomal Viral Genome. J Virol; 2012;86(3):1883-1887

Alkharsah KR, Singh VV, Bosco R, Santag S, Grundhoff A, Konrad A, Stürzl M, Wirth D, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Schulz TF. Deletion of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus FLICE inhibitory protein, vFLIP, from the viral genome compromises the activation

of STAT1-responsive cellular genes and spindle cell formation in endothelial cells. J Virol; 2011;85(19):10375-10388

Bertram S, Glowacka I, Müller MA, Lavender H, Gnirss K, Nehlmeier I, Niemeyer D, He Y, Simmons G, Drosten C, Soilleux EJ, Jahn O, Steffen I, Pohlmann S. Cleavage and activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by human airway trypsin-like protease. J Virol; 2011;85(24):13363-13372

Beutel G, Wiesner O, Eder M, Hafer C, Schneider AS, Kielstein JT, Kühn C, Heim A, Ganzenmüller T, Kreipe HH, Haverich A, Tecklenburg A, Ganser A, Welte T, Hoeper MM. Virus-associated hemophagocytic syndrome as a major contributor to death in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection. Crit Care; 2011;15(2):R80

Busche A, Schmitz S, Fleige H, Robbins SH, Walzer T, Stewart CA, Forster R, Messerle M, Prinz I. Genetic labeling reveals altered turnover and stability of innate lymphocytes in latent mouse cytomegalovirus infection. J Immunol; 2011;186(5):2918-2925

Butler LM, Jeffery HC, Wheat RL, Rae PC, Townsend K, Alkharsah KR, Schulz TF, Nash GB, Blackbourn DJ. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection of endothelial cells inhibits neutrophil recruitment through an interleukin-6-dependent mechanism: a new paradigm for viral immune evasion. J Virol; 2011;85(14):7321-7332

Ganzenmueller T, Buchholz S, Harste G, Dammann E, Trenschel R, Heim A. High lethality of human adenovirus disease in adult allogeneic stem cell transplant recipients with high adenoviral blood load. J Clin Virol; 2011;52(1):55-59

Glowacka I, Bertram S, Müller MA, Allen P, Soilleux E, Pfefferle S, Steffen I, Tsegaye TS, He Y, Gnirss K, Niemeyer D, Schneider H, Drosten C, Pöhlmann S. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. J Virol; 2011;85(9):4122-4134

Heim A. Advances in the management of disseminated adenovirus disease in stem cell transplant recipients: impact of adenovirus load (DNAemia) testing. Expert Rev Anti Infect Ther; 2011;9(11):943-945

Ibiricu I, Huiskonen JT, Döhner K, Bradke F, Sodeik B, Grünewald K. Cryo Electron Tomography of Herpes Simplex Virus during Axonal Transport and Secondary Envelopment in Primary Neurons. PLoS Pathog; 2011;7(12):e1002406

Isern E, Gustems M, Messerle M, Borst E, Ghazal P, Angulo A. The activator protein 1 binding motifs within the human cytomegalovirus major immediate-early enhancer are functionally redundant and act in a cooperative manner with the NF-{kappa}B sites during acute infection. J Virol; 2011;85(4):1732-1746

Koenecke C, Pischke S, Heim A, Raggub L, Bremer B, Raupach R, Buchholz S, Schulz T, Manns MP, Ganser A, Wedemeyer H. Chronic hepatitis E in hematopoietic stem cell transplant patients in a low-endemic country? Transpl Infect Dis; 2012;14(1):103-106

Kropp KA, Robertson KA, Sing G, Rodriguez-Martin S, Blanc M, Lacaze P, Hassim MF, Khondoker MR, Busche A, Dickinson P, Forster T, Strobl B, Mueller M, Jonjic S, Angulo A, Ghazal P. Reversible inhibition of murine cytomegalovirus replication by gamma interferon (IFN-gamma) in primary macrophages involves a primed type I IFN-signaling subnetwork for full establishment of an immediate-early antiviral state. J Virol; 2011;85(19):10286-10299

Kühl A, Banning C, Marzi A, Votteler J, Steffen I, Bertram S, Glowacka I, Konrad A, Stürzl M, Guo JT, Schubert U, Feldmann H, Behrens G, Schindler M, Pöhlmann S. The Ebola virus glycoprotein and HIV-1 Vpu employ different strategies to counteract the antiviral factor tetherin. J Infect Dis; 2011;204 Suppl 3:S850-60

Kühl A, Hoffmann M, Müller MA, Munster VJ, Gnirss K, Kiene M, Tsegaye TS, Behrens G, Herrler G, Feldmann H, Drosten C, Pöhlmann S. Comparative analysis of Ebola virus glycoprotein interactions with human and bat cells. J Infect Dis; 2011;204 Suppl 3:S840-9

Lacaze P, Forster T, Ross A, Kerr LE, Salvo-Chirnside E, Lisnic VJ, Lopez-Campos GH, Garcia-Ramirez JJ, Messerle M, Trgovcich J, Angulo A, Ghazal P. Temporal profiling of the coding and noncoding murine cytomegalovirus transcriptomes. J Virol; 2011;85(12):6065-6076

Lam E, Ramke M, Groos S, Warnecke G, Heim A. A differentiated porcine bronchial epithelial cell culture model for studying human adenovirus tropism and virulence. J Virol Methods; 2011;178(1-2):117-123

Loewendorf AI, Steinbrueck L, Peter C, Busche A, Benedict CA, Kay-Jackson PC. The mouse cytomegalovirus glycoprotein m155 inhibits CD40 expression and restricts CD4 T cell responses. J Virol; 2011;85(10):5208-5212

Marquardt A, Halle S, Seckert CK, Lemmermann NA, Veres TZ, Braun A, Maus UA, Forster R, Reddehase MJ, Messerle M, Busche A. Single cell detection of latent cytomegalovirus reactivation in host tissue. J Gen Virol; 2011;92(Pt 6):1279-1291

Pfefferle S, Schopf J, Kögl M, Friedel CC, Müller MA, Carbajo-Lozoya J, Stellberger T, von Dall'Armi E, Herzog P, Kallies S, Niemeyer D, Ditt V, Kuri T, Züst R, Pumpor K, Hilgenfeld R, Schwarz F, Zimmer R, Steffen I, Weber F, Thiel V, Herrler G, Thiel HJ, Schwegmann-Wessels C, Pöhlmann S, Haas J, Drosten C, von Brunn A. The SARS-coronavirus-host interactome: identification of cyclophilins as target for pan-coronavirus inhibitors. PLoS Pathog; 2011;7(10):e1002331

Pipirou Z, Powlesland AS, Steffen I, Pöhlmann S, Taylor ME, Drickamer K. Mouse LSECtin as a model for a human Ebola virus receptor. Glycobiology; 2011;21(6):806-812

Pischke S, Heim A, Bremer B, Raupach R, Horn-Wichmann R, Ganzenmueller T, Klose B, Goudeva L, Wagner F, Oehme A, Manns MP, Wedemeyer H. Hepatitis E: An Emerging Infectious Disease in Germany? Z Gastroenterol; 2011;49(9):1255-1257

Rode K, Döhner K, Binz A, Glass M, Strive T, Bauerfeind R, Sodeik B. Uncoupling uncoating of herpes simplex virus genomes from their nuclear import and gene expression. J Virol; 2011;85(9):4271-4283

Sauerbrei A, Bohn K, Heim A, Hofmann J, Weibetabrich B, Schnitzler P, Hoffmann D, Zell R, Jahn G, Wutzler P, Hamprecht K. Novel

resistance-associated mutations of thymidine kinase and DNA polymerase genes of herpes simplex virus type 1 and type 2. Antivir Ther; 2011;16(8):1297-1308

Seto D, Chodosh J, Brister JR, Jones MS, Members of the Adenovirus Research Community. Using the whole-genome sequence to characterize and name human adenoviruses. J Virol; 2011;85(11):5701-5702

Simmons G, Bertram S, Glowacka I, Steffen I, Chaipan C, Agudelo J, Lu K, Rennekamp AJ, Hofmann H, Bates P, Pöhlmann S. Different host cell proteases activate the SARS-coronavirus spike-protein for cell-cell and virus-cell fusion. Virology; 2011;413(2):265-274

Valenza G, Müller S, Schmitt C, Turnwald D, Lam TT, Frosch M, Abele-Horn M, Pfeifer Y. Evaluation of the VITEK 2 AST-N111 card for detection of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, and Klebsiella oxytoca compared to ESBL Etests and combination disk methods. Eur J Clin Microbiol Infect Dis; 2011;30(7):869-872

Voelkel C, Galla M, Dannhauser PN, Maetzig T, Sodeik B, Schambach A, Baum C. Pseudotype-independent non-specific uptake of gammaretroviral and lentiviral particles in human cells. Hum Gene Ther; 2012;23(3):274-286

Yakushko Y, Hackmann C, Günther T, Rückert J, Henke M, Koste L, Alkharsah K, Bohne J, Grundhoff A, Schulz TF, Henke-Gendo C. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus bacterial artificial chromosome contains a duplication of a long unique-region fragment within the terminal repeat region. J Virol; 2011;85(9):4612-4617

Übersichtsarbeiten

Ganzenmueller T, Heim A. Adenoviral load diagnostics by quantitative polymerase chain reaction: techniques and application. Rev Med Virol; 2011;DOI: 10.1002/rmv.724

Abstracts

2011 wurden 32 Abstracts publiziert.

Promotionen

Kühl, Annika (Dr. rer. nat., M.Sc. Molecular Life Science): Comparative analysis of tetherin inhibition by HIV-1 Vpu and the Ebola virus glycoprotein.

Lam, Elena (Dr. rer. nat.): Differentiated porcine bronchial epithelium cell cultures for studying tropism and virulence of human adenovirus types associated with pneumonia.

Marquardt, Anja (Dr. rer. nat.): Monitoring and direct visualization of mouse cytomegalovirus infection and reactivation.

Singh, Vivek Vikram (PhD M.Sc.): Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus vFLIP-dependent intracellular signaling pathways and their role in endothelial spindle cell formation and viral latency.

Tsegaye, Theodros Solomon (PhD MD): Molecular characterization of HIV interactions with platelets.

Master

Zischke Jasmin (M.Sc. Biomedizin): Strategien zur Identifizierung von Interaktionspartnern der M25-Proteine des murinen Cytomegalovirus.

Bachelor

Starke Julia (B.Sc.): Die Etablierung eines Luciferase-Genexpressionstests zur Messung der Rolle des Aktinzytoskeletts für die Herpes-Simplex-Virs Infektion.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bohne, Jens (Dr. rer. nat.): Mitglied des Redaktionsstabs 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 wissenschaftlichen Fachzeitschriften Transplantation, PLOS One, Digestive Diseases and Sciences.

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), Vorsitzender des Arbeitskreises Klinische Virologie der GfV. Gutachter für die wissenschaftlichen Fachzeitschriften Journal of Infectious Diseases, Journal of General Virology, Journal of Clinical Virology, Journal of Clinical Microbiology, Journal of Medical Virology, Journal of Virological Methods, Medical Microbiology and Immunology.

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 und der Agence Nationale de la Recherche (ANR).

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; 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 Forschungsstiftung, Katholische Akademische Ausländerdienst.

Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.): Mitglied im Beirat der Gesellschaft für Virologie, Mitglied des Vorstands des DFG-SFB 900; Stellvertretendes Mitglied der MHH-Forschungskommission sowie Mitglied der Studien- und Prüfungskomissionen des MHH M.Sc. Studienganges Biomedizin; Mitglied in den Editorial Boards von Cellular Microbiology und Traffic; Gutachter für die wissenschaftliche Fachzeitschriften Nature Reviews Microbiology, EMBO Journal, PLoS Pathogens, Journal of Virology, Traffic, FEBS Letters, Journal of General Virology, PLoS One, Viruses. Gutachter für die DFG.

Wölk, Benno (Dr. med.): Gutachter für die wissenschaftlichen Fachzeitschriften Virology, Virus Research, Journal of Virological Methods.

Patente

Kay-Fedorov, Penelope (PhD); Gabaev, Ildar (Dipl.-Biol.); Steinbrück, Lars; Schulz, Thomas (Prof. Dr. med); Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat): EP11159203: Immune suppressor and its use. UL11: a novel immunosuppressive protein encoded by human cytomegalovirus.

Institut für Allgemeinmedizin

Direktor: Prof. Dr. Eva Hummers-Pradier

Tel.: 0511/532-2744 • E-Mail: allgemeinmedizin@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 Versorgungsbedarf, Inanspruchnahme präventiver Leistungen und Gesundheitsprioritäten im Alter, sowie die Problematik von Multimorbidität und Polypharmakotherapie. Aufgrund des verzögerten Förderbeginns der BMBF-Versorgungsforschungsprojekte konnten zugesagte Projekte zur hausärztlichen palliativen Versorgung gebrechlicher alter Menschen sowie zur interprofessionellen Kommunikation in Alten- bzw. Pflegeheimen noch nicht anlaufen.
Der Arbeitsbereich Versorgungsforschung auf Basis hausärztlicher Routinedaten pflegt und analysiert die hausärztliche Routinedatenbank des Instituts (siehe unten). Diese beruht bisher noch auf pseudonymisierten Behandlungsdatenträger-(BDT-) Datenexporten aus hausärztlichen Praxen. Derzeit wird angestrebt, mit Hilfe modernerer Kommunikationstechnik einen engmaschigen und zeitnahen Datenaustausch mit einem fest angebundenen Netz von Beobachtungspraxen (BEO-Net) zu etablieren. Dieses soll u.A. auch Daten für die Versorgungsforschungsaspekte des DLZ/BREATH liefern.
Im Arbeitsbereich Klinische Forschung in der Allgemeinmedizin konnte die Studie ICUTI (Immediate versus conditional antibiotic therapy in uncomplicated urinary tract infection) aufgrund der Förderverzögerung im DFG/BMBF-Clinical Trials Programm noch nicht beginnen. Im selben Programm wurde ein Antrag für eine Studie zu Harnwegsinfekten bei Männern gestellt. 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. Die klinische (Pilot-)Studie zur Wirksamkeit einer chirotherapeutischen Manipulation bei Karpaltunnelsyndrom wurde abgeschlossen. Mit einer Förderung der Bahlsen-Stiftung konnte eine klinische Studie zur Wirksamkeit chirotherapeutischer Maßnahmen bei unkomplizierten Rückenschmerzen begonnen werden.
Im Arbeitsbereich Lehrforschung wurden Lernziele und Motivation von Studienanfängern und Studierenden im Hinblick auf eine hausärztliche Tätigkeit und Auswirkungen des Modellstudiengangs Hannibal untersucht. Eine Studie zur Motivation hausärztlicher Lehrpraxen konnte abgeschlossen werden. Ärzten in (Verbund-)Weiterbildung zum Allgemeinarzt wurde ein Begleit-Curriculum angeboten. 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 ist in drei Arbeitsbereiche des DLZ eingebunden: COPD, End Stage Lung Disease und Diffuse Parenchymal Lung Disease. Auf Basis der hausärztlichen Routinedaten sollen prospektive Kohortenstudien durchgeführt sowie in Kooperation mit der Thoraxklinik des Universitätsklinikums Heidelberg, der Justus-Liebig Universität Giessen und

den Gesundheitsökonomen der Leibnitzuniversität Hannover sowie der LMU München Versorgungsforschungsfragen untersucht werden.
Es besteht eine enge Kooperation des Instituts mit internationalen Fachgesellschaften und Forschungsinstituten und eine Einbindung in internationale Projekte.

Forschungsprojekte

Erhebung und Aufbereitung hausärztlicher Routinedaten für allgemeinmedizinische Forschung und Versorgungsforschung

Hintergrund:
Für Deutschland fehlen der wissenschaftlichen Forschung Daten, die weiterführende, patientenbezogene Informationen zu Behandlungen, Befunden, Verschreibungen, Konsultationsverhalten etc. aus der „letzten Meile" der primärmedizinischen Versorgung im Gesundheitssystem, den hausärztlichen Praxen, umfassen. Comparative Effectiveness Research setzt voraus, den Ist-Zustand allgemeinmedizinischer Versorgung beschreiben zu können.

Sekundäre Erhebung und Nutzung von Routinedaten im deutschen Gesundheitswesen folgen zumeist der Leitlinie „Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS)", die 2003 entwickelt und fortlaufend gepflegt wird von der Arbeitsgruppe Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten (AGENS). Aktuelle Untersuchungen und Statistiken in diesem Kontext nutzen vielfach Sekundärauswertungen von Abrechnungs- bzw. Krankenkassendaten, z. B. das „Abrechnungsdatentransfer [ADT] - Panel", die AOK-Versichertenstichprobe in Hessen, ebenso die Untersuchungen des ISEG-Instituts, jährlich veröffentlicht als Barmer-GEK-Arztreport. Um für eine wissenschaftliche Betrachtung die Datenlücke in der Primärversorgung zu schließen, wird am Institut für Allgemeinmedizin der MHH ein übergeordnetes Projekt zur Erhebung und Auswertung hausärztlicher Routinedaten betrieben. Geplant ist die Etablierung eines Netzwerks aus qualifizierten Beobachtungspraxen, welche regelmäßig und in kurzen Intervallen hochwertige Routinedaten liefern.

Methoden:
Die Etablierung einer regelmäßigen, standardisierten Datenerhebung in hausärztlichen Praxen wird auf verschiedenen Ebenen mit unterschiedlichen Methoden vorangetrieben. Die bisherige Ausgangsbasis bilden zwei größere Datenerhebungen und die Auswertung dieser Daten. Eine erste Erhebung hausärztlicher Daten wurde im Rahmen des MedViP-Projektes (Medizinische Versorgung in der Praxis) an der Georg-August-Universität Göttingen zwischen 1999 und 2004 durchgeführt. 2005 bis 2009 fand eine weitere Erhebung bei niedersächsischen Allgemeinmedizinern statt, durchgeführt vom Institut für Allgemeinmedizin der Medizinischen Hochschule Hannover (IAM). In beiden Fälle wurden Daten aus den Informationssystemen der Arztpraxen (AIS) über die Behandlungsdatentransfer(BDT)-Schnittstelle exportiert und anonymisiert. Die derart gewonnenen Daten wurden am IAM zusammengeführt, aufbereitet und ausgewertet. Erkannte Schwachstellen des bisherigen Verfahrens und neue Anforderungen an das zukünftige Beobachtungspraxen-Netzwerk werden in Unterprojekten nun gezielter angegangen. So wird der mangelnden Standardisierung und Struktur der hausärztlichen Dokumentation mit der Definition eines wissenschaftlichen Basisdatensatzes begegnet. Auf einer anderen Ebene wird versucht, teilnehmende Praxen und Ärzte stärker in die Forschung zu integrieren, beispielsweise durch Fokusgruppen und Feedback-Meldungen.

Ergebnisse:
Bisher konnten die Daten aus 167 hausärztlichen Praxen erhoben werden. Darin befinden sich ca. 12.5 Mio. Behandlungen von ca. 1 Mio. Patienten. Da jeweils der Gesamtbestand aus dem Arztpraxisinformationssystem erhoben wurde, umfassen die Daten aus einigen Praxen einen Zeitraum von mehr als 20 Jahren.

Aus bisheriger BDT-Datengewinnung und -nutzung seien beispielhaft Untersuchungen genannt zu „Influenza-

Impfungen durch Niedersächsische Hausärzte, 1995/1996, 2002/2003 und 2005/2006", zur Gesundheitsuntersuchung (Check35) oder zu jährlichen Arzt-Patient-Kontaktzahlen und „Leistungsansprüchen von chronisch Kranken, Multimorbiden und Häufignutzern, 1996 bis 2006", zu Diagnosehäufigkeiten und Verordnungen für hausärztliche Patienten bei Schwindel oder zu Hausbesuchen.

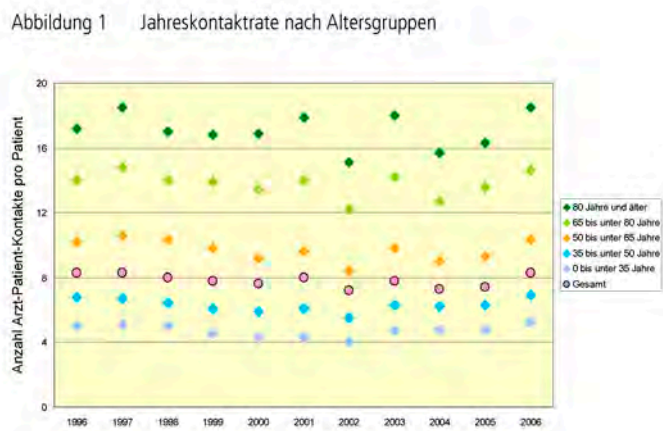


Abb. 2: Beschreibung: Die Grafik zeigt für die Jahre 1996 bis 2006 die jährliche Anzahl Arzt-Patient-Kontakte je hausärztlichen Patient, aufgegliedert nach Altersgruppen sowie insgesamt.

Resümierend lässt sich feststellen, dass hausärztliche Routinedaten, gewonnen aus Arztpraxisinformationssystemen und anonymisiert, sekundär nutzbar sind und einzigartig nützlich.

Der besondere und einzigartige Wert hausärztlicher Routinedaten aus Arztpraxis-Informationssystemen (AIS) liegt in der Vielzahl dokumentierter Bereiche von Interesse und deren Verknüpfbarkeit, auch longitudinal über 11 Jahre und mehr. Dies sind insbesondere epidemiologisch wichtige Patientenstamminformationen, Kontakthäufigkeiten und Beratungsanlässe, Befunde, Beratungsergebnisse und Diagnosen, Prozeduren und Veranlassungen, medikamentöse und andere Behandlungen, Leistungsnachweise und -abrechnung.

Als gegenwärtig noch vorhandene Schwächen müssen benannt werden die Stichprobengewinnung als „convenience sample", die vermutlich einen Auswahlbias zur Folge hat, der einzeitige Datenabzug aus den AIS, der jeweils ressourcenaufwändige „Bastelarbeit" am Einzelfall bedeutet, und die heterogene Datenqualität in den einzelnen Datenfeldern zwischen den Praxen. Auch ist aus überkommender Softwarespezifikation heraus für ICD-Kodes eine Granulation unterhalb der Quartalsebene nicht möglich.

Als Hindernis zeitgemäßer und technisch möglicher Datengewinnung muss mittlerweile die 1994 zuletzt definierte BDT-Schnittstelle in den AIS bezeichnet werden. Gegenwärtig gültige Datenschutzbestimmungen zwingen zur konsequenten Anonymisierung der Primärdaten bereits am Ort ihrer Gewinnung und verhindern, besonders interessierende Patienten oder -gruppen zurückverfolgen zu können.

Dementsprechend bestehen zukünftige Aufgaben darin, ein Datenschutzkonzept zu erarbeiten, das „Informationelles Selbstbestimmungsrecht" aller Beteiligten (Patienten, Ärzte und Mitarbeiter, Wissenschaftler) mit Forschungsinteressen vereinigt; einen nachhaltigen Verbund von beobachtenden und ihre Primärdatenberichtenden Hausarztpraxen (BeoNet) aufzubauen und zu pflegen; ebenso ein technisches Netz, für Kommunikationsverbindungen sowie die Datengewinnung und -anonymisierung vor Ort. Kontinuierlicher Datengewinnung und „automatisierte" Datenübertragung

müssen praktisch pilotiert und im Dauerbetrieb zuverlässig etabliert werden. Und es müssen Strukturen und Handlungsanweisungen (SOPs) für angemessene Einordnung und Verarbeitung kontinuierlich eintreffender, voraussichtlich großer Datenmengen in der empfangenden wissenschaftlichen Einrichtung geschaffen werden.

Als weiteres Ergebnis aus den Datenerhebungen wurden Schwächen in der eigentlichen Datenfeldstruktur und weitreichende Heterogenität zwischen den AIS verschiedener Hersteller offenbar. Daher soll für zukünftige Erhebungen ein standardisiertes Set von Items unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten entwickelt werden. Ein erstes Ergebnis dieser Bemühungen ist die Darstellung relevanter Entitäten und Konzepte des hausärztlichen Umfelds in Form von Unified Modeling Language (UML)-Diagrammen. Die mögliche Struktur eines hausärztlichen Basisdatensatzes ist beispielhaft in Abbildung 1 als UML-Klassendiagramm skizziert].

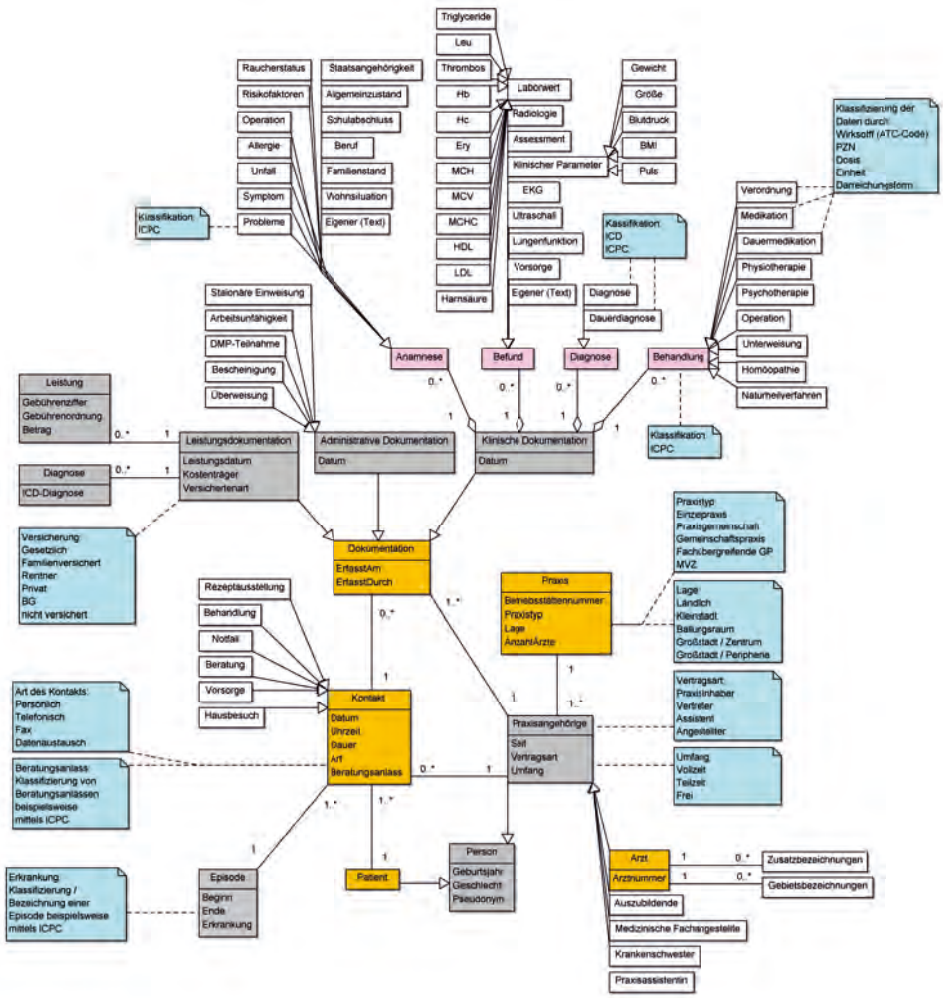


Abb. 1: Beschreibung: Das UML-Klassendiagramm zeigt einen Entwurf zu den Objekten (Klassen) und deren Beziehungen in einem möglichen hausärztlichen Basisdatensatz zum Zwecke der Versorgungsforschung. Es handelt sich um einen Prototyp, der nun in einer wissenschaftlichen Diskussion weiter verfeinert werden soll.

Diskussion und Schlussfolgerung:
Trotz technischer Schwächen der BDT-Schnittstelle konnte in den vergangenen Jahren ein für Deutschland einmaliger Datenschatz erhoben werden. Ein vergleichbares Projekt mit weniger, dafür zum Teil besser definierten Daten ist das CONTENT-Projekt der Uni Heidelberg. Darüber hinaus bilden Auswertungen von Daten der Krankenkassen derzeit den größten Anteil bei der Nutzung von Routinedaten für die Versorgungsforschung. Verzerrungen, beispielsweise durch Fallpauschalen, sowie die zeitliche Verfügbarkeit der Kassendaten, erfordern jedoch zukünftig auch zusätzliche Datenquellen. Daher wird der Aufbau eines Netzwerks qualifizierter hausärztlicher Praxen für die regelmäßige, standardisierte Datenerhebung zu Zwecken der Versorgungsforschung, des Gesundheitsmonitorings und der Epidemiologie weiter durch das IAM vorangetrieben werden.

■ Projektleitung: Kersting, Markus (Dr. rer biol. hum), Hummers-Pradier, Eva (Prof. Dr. med.), Hauswaldt, Johannes (Dr. med., MPH)

Weitere Forschungsprojekte

RIME- Reduktion inadäquater Medikamente bei älteren Hausarztpatienten (PRISCUS-Verbund)
■ Projektleitung: Theile, Gudrun (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Inst. für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Universität Witten/ Herdecke; Abt. für Medizinische Informatik, Biometrie u. Epidemiologie, Ruhr-Universität Bochum; Lehrstuhl für klinische Pharmakologie, Universität Witten/Herdecke; Marienhospital Herne, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum; Förderung: BMBF

Ältere gezielt erreichen- Effektivität und Kosteneffektivität von Zugangswegen am Beispiel des präventiven Hausbesuchs
■ Projektleitung: Theile, Gudrun (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Walter, Ulla (Prof. Dr. med.), Inst. für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der MHH; Wohne, Holger, AOK Niedersachsen -Gesundheitsmanagement, Prävention; Förderung: BMBF

Präfcheck: 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

Barrieren bei der Implementierung von Leitlinien zur Behandlung des Asthma bronchiale in der hausärztlichen Praxis - Sicht des Hausarztes und Patientenperspektive
■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr. med., MPH); Förderung: Deutsche Atemwegsliga e.V.

Barrieren bei der Implementierung der Kurzfassung der Leitlinien zur Behandlung des Asthma bronchiale in der hausärztlichen Praxis
■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr. med., MPH); Förderung: Deutsche Atemwegsliga e.V.

Wissenstand vom hausärztlichen Weiterbildungsassistenten und zur Behandlung des Asthma bronchial
■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr. med., MPH); Förderung: Deutsche Atemwegsliga e.V.

WoManPower: Motivation und Anreize für eine Tätigkeit als praktizierender Hausarzt, unter besonderer Berücksichtigung von Gender-Aspekten; europäische Studie
■ 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)

ManRück: Manuelle Therapie bei Rückenschmerzem

■ Projektleitung: Schmiemann, Guido (Dr. med., MPH); Förderung: Rut- und Klaus-Bahlsen-Stiftung

Randomisierte, kontrollierte Pilotstudie zur manualtherapeutischen Behandlung des Karpalttunnelsyndroms

■ Projektleitung: Schmiemann, Guido (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Inst. für Biometrie, Lars Koopmann (Neurologe), Dr. I. Fechter (Chirotherapie); Förderung: Veronika- und Karl Carsten Stiftung

Palliativmedizinische Versorgung aus Sicht von Patienten und Angehörigen: Stärken, Schwächen und Möglichkeiten zur Verbesserung

■ Projektleitung: Bleidorn, Jutta (Dr. med.); Kooperationspartner: Nils Schneider (Prof. Dr. med., MPH), Inst. für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung; Förderung: Bundesärztekammer

Netzwerk Klinische Studie in der Allgemeinmedizin

■ Projektleitung: Hummers-Pradier, Eva (Prof. Dr. med.), Bleidorn, Jutta (Dr. med.); Kooperationspartner: Allgemeinmedizinische Abt. bzw. Inst. der Universitäten Göttingen, Rostock, Heidelberg, Marburg, Freiburg, TU München, Inst. für versorgungsforschung Lübeck; Förderung: DFG

Lehre von Naturheilverfahren

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Hochschulintern; Förderung: Rut- und Klaus Bahlsen Stiftung

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.)

Hausärztliche Kontakt- und Leistungsdaten in der Betreuung älterer Patienten. Sekundär Analyse von BDI-Routinedaten

■ Projektleitung: Junius-Walker, Ulrike (Dr. med.); Kooperationspartner: Hauswaldt, Johannes (Dr. med., MPH)

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.)

Das geriatrische Assessment in der Hausarztpraxis

■ Projektleitung: Theile, Gudrun (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Winter, Alexander, Franziskus-Hospital Harderberg, Georgsmarienhütte

Patientenzufriedenheit: ein Vergleich zwischen hausärztlicher Einzelpraxis und Medizinischen Versorgungszentrum

■ Projektleitung: Theile, Gudrun (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Gatz, Ienje

Ausbildungsforschung: 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: Sperlich, S. (Dr.), Med. Soziologie

Depression branch of FPDM, European multicenter study

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Nabbe, Patrice Universität Brest

ProKAR: Prospektive Katamnesestudie Rehabilitation von Asthmapatienten

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Schultz,Konrad (Dr.med), Bad Reichenhall

Multimorbidity branch of FPDM, European multicenter study

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Le Reste, Jean-Yves (Prof. Dr. med.) Universität Brest

Resistenzsituation bei Harnwegsinfektionen in der Primärversorgung - eine prospektive Beobachtungsstudie

■ Projektleitung: Schmiemann, Guido (Dr. med. MPH), Bleidorn, Jutta (Dr. med)

Inkongruenz der medikamentösen Behandlung: Konsequenzen und Interventionsmöglichkeiten in der hausärztlichen Versorgung

■ Projektleitung: Schmiemann, Guido (Dr. med., MPH)

Entwicklung und Machbarkeiten einer alters- und risikoadaptierten Vorsorgeuntersuchung

■ Projektleitung: Schmiemann, Guido (Dr. med., MPH)

Versorgungsforschung auf Basis hausärztlicher Routinedaten. Polyharmakotherapie und potentielle unangemessene Medikation bei älteren Patienten in der Allgemeinmedizin (BDT-Daten)

■ Projektleitung: Mand, K.-Peter (Dr. med., MPH)

Ausbildungsforschung: Einstellungen von Medizinstudierenden zur Allgemeinmedizin: Vergleich Studierenden des 1.und 5.Studienjahres

■ Projektleitung: Kruschinski, Carsten (PD Dr.med., MME)

Altersschwindel in der hausärztlichen Versorgung: Prospektiver Studienarm - hausärztliches Vorgehen und Entwicklung der Beschwerden

■ Projektleitung: Kruschinski, Carsten (PD Dr.med., MME)

Originalpublikationen

Bernau R, Biesewig-Siebenmorgen J, Egidi G, Schmiemann G. Ein 5-Jahres-Curriculum für die allgemeinmedizinische Fortbildung. Version 2010. ZFA; 2011;87(4):170-173

Bleidorn J, Klindworth K, Krenz S, Schneider N. Bedürfnis nach ‚sprechender Medizin'. Deutsches Ärzteblatt; 2011;108(22):A1225-A1226

Deitermann B, Patzelt C, Heim S, Krauth C, Theile G, Hummers-Pradier E, Walter U. Erfolgreiche Prävention braucht eine geschlechtergerechte Ansprache. Public Health Forum; 2011;19(2):9.e1-9.e3

Egidi G, Biesewig-Siebenmorgen J, Schmiemann G. 5 Jahre Akademie für hausärztliche Fortbildung Bremen - Rückblick und Perspektiven. ZFA; 2011;87:459-467

Gagyor I, Bleidorn J, Wegscheider K, Hummers-Pradier E, Kochen M. Practices, patients and (im)perfect data - feasibility of a randomised controlled clinical drug trial in German general practices. Trials; 2011;12(1):91

Hummers-Pradier E, Schmiemann G. Besser im Verbund. Ein Modellprojekt zur inhaltlichen Begleitung der Verbundweiterbildung Allgemeinmedizin. Niedersächsisches Ärzteblatt; 2011;84(11):60-61

Junius-Walker U, Stolberg D, Steinke P, Theile G, Hummers-Pradier E, Dierks ML. Health and treatment priorities of older patients and their general practitioners: a cross-sectional study. Qual Prim Care; 2011;19(2):67-76

Koch A, Voigt S, Kruschinski C, Sanson E, Dückers H, Horn A, Yagmur E, Zimmermann H, Trautwein C, Tacke F. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients. Crit Care; 2011;15(1):1-14

Kruschinski C, Wiese B, Eberhard J. Einstellungen von Studierenden zur Allgemeinmedizin: Einflüsse von Geschlecht, Blockpraktikum und Gesamtcurriculum. GMS Z Med Ausbild; 2010;28(1):DOC16

Schmiemann G. Ärztemangel entgegenwirken, Nachwuchs fördern. Bremer Ärztejournal; 2011;64(5):8-9

Schmiemann G. Polypharmakotherapie erfassen, bewerten, ändern. Allgemeinarzt; 2011;33(14):36-38

Schmiemann G. Verletzungen durch einen Greifvogel. Stellenwert von antibiotischer Prophylaxe und Tollwutimpfung. Internist Prax; 2011;51(3):549-553

Sczepanek J, Hummers-Pradier E, Kruschinski C. Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen von Hausärzten bei neu aufgetretenem Schwindel älterer Patienten. ZFA; 2011;87(11):445-451

Sczepanek J, Wiese B, Hummers-Pradier E, Kruschinski C. Newly diagnosed incident dizziness of older patients: a follow-up study in primary care. BMC Fam Pract; 2011;12:58

Theile G, Kruschinski C, Buck M, Müller CA, Hummers-Pradier E. Home visits - central to primary care, tradition or an obligation? A qualitative study. BMC Fam Pract; 2011;12:24

Thiem U, Theile G, Junius-Walker U, Holt S, Thürmann P, Hinrichs T, Platen P, Diederichs C, Berger K, Hodek J-M, Greiner W, Berkemeyer S, Pientka L, Trampisch HJ. Prerequisites for a new health care model for elderly people with multimorbidity: results and conclusions from 3 years of research in the „priscus" consortium. Z Geront Geriat; 2011;44(2):115-120

Van Royen P, Beyer M, Chevallier P, Eilat-Tsanani S, Lionis C, Peremans L, Petek D, Rurik I, Soler JK, Stoffers HE, Topsever P, Ungan M, Hummers-Pradier E. Series: The research agenda for general practice/family medicine and primary health care in Europe. Part 6: Reaction on commentaries - How to continue with the Research Agenda? Eur J Gen Pract; 2011;17(1):58-61

von Lengerke T, Kursch A, Lange K, APG-Lehrteam MHH. Das Gesprächsführungspraktikum im 2. Studienjahr des Modellstudiengangs HannibaL: eine Evaluation mittels Selbsteinschätzung der Studierenden. GMS Z Med Ausbild; 2011;28(4):DOC54

Wagenlehner FME, Hoyme U, Kaase M, Fünfstück R, Naber KG, Schmiemann G. Uncomplicated Urinary Traxt Infections. Dtsch Arztebl Int; 2011;108(24):415-423

Wagenlehner FME, Schmiemann G, Hoyme U, Fünfstück R, Hummers-Pradier E, Kaase M, Kniehl E, Selbach I, Sester U, Vahlensieck W, Watermann D, Naber KG. Nationale S3-Leitlinie „Unkomplizierte Harnwegsinfektionen": Empfehlungen zu Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Urologe A; 2011;50(2):153-169

Wagenlehner FME, Schmiemann G, Hoyme U, Fünfstück R, Hummers-Pradier E, Kaase M, Kniehl E, Selbach I, Sester U, Vahlensiek W, Watermann D, Naber KG. S3-leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Nieren- und Hochdruckkrankheiten; 2011;40(1):2-20

Walter U, Patzelt C, Deitermann B, Heim S, Schmiemann G, Theile G, Krauth C, Hummers-Pradier E. Effektivität und Kosteneffektivität von Zugangswegen am Beispiel des präventiven Hausbesuchs. Niedersächsisches Ärzteblatt; 2011;84(6):69-70

Buchbeiträge, Monografien

Hauswaldt J, Theile G, Schmiemann G. Prävalenz und Leistungsanspruch der Multimorbidität. In: NiedersachsenLandesgesundheitsamt[Hrsg.]: Alt werden, aktiv bleiben, selbstbestimmt leben: Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung in Niedersachsen. Hannover: Nieders. Landesgesundheitsamt, 2011. S. 74-79

Abstracts

2011 wurden 24 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Kruschinski Carsten (PD Dr. med.): Schwindel als Beratungsanlass in der allgemeinärztlichen Versorgung.

Promotionen

Bahr, Marcel (Dr. med.): Inkongruenz in der medikamentösen Behandlung hausärztlicher Patienten: Medikamentenreview bei Patienten mit Polypharmakotherapie; Unterschiede in der Erfassung zwischen Arztbefragung, telefonischem Patienteninterview, Patientenhausbesuch und Apothekenbefragung.

Buck, Marlene (Dr. med.): Die hausärztliche Sicht auf Gegenwart und Zukunft von Hausbesuchen in der allgemeinärztlichen Praxis: eine qualitative Befragung.

Capelle, David (Dr. med.): Die Bestimmung des Praxis-Denominators: eine retrospektive Untersuchung gesammelter Daten hinsichtlich der Anwendbarkeit von bestehenden Denominatordefinitionen und deren Ergebnissen.

Kirstein, Frank (Dr. med.): Notärztliche Versorgungsqualität in einem städtischen Großraum: Evaluation einer Überprüfung von Parametern bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom.

May, Marcus (Dr. med.): Lehrmotivation von Hausärzten: Fragebogenerhebung bei Lehrärzten im Fach Allgemeinmedizin der medizinischen Universitäten Hannover, Magdeburg, Göttingen und Ulm.

Master

Kruschinski, Carsten (MME): Einstellungen von Studierenden zur Allgemeinmedizin - Einflüsse von Geschlecht, Blockpraktikum und Gesamtcurriculum.

Wissenschaftspreise

Kersting, Markus (Dr.): „Modellierung der Anforderungen an Routinedaten aus Sicht der Forschung mittels der Unified Modeling Language (UML)", Auszeichnung für das beste Poster, Arbeitsgruppe Sekundärdatenforschung des AGENS-Methoden Workshop, Köln.

Junius-Walker, Ulrike (Dr. med.): 2. Preis, Deutscher Forschungspreis für Allgemeinmedizin der Dr. Lothar-Beyer-Stiftung.

Dr. Schmiemann, Guido (Dr. med.): Förderpreis, Deutscher Forschungspreis für Allgemeinmedizin der Dr. Lothar-Beyer Stiftung.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Hummers-Pradier, Eva (Prof. Dr. med.): Präsident des European General Practice Research Network EGPRN; Ständiges Mitglied der Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut; Advisory board for the European TRANSFoRm project; Mitherausgeber der Zeitschrift BMC Family Practice; Sprecher des Netzwerk „Klinische Studien in der Allgemeinmedizin" (DFG); Gutachter für DFG und IQuiG; Reviewtä-

tigkeit für die Zeitschrift: J Antimicrob. Chem.; Reviewtätigkeit für die Zeitschriften: European Journal of General Practice (EJGP), BMJ Quali Safe, Family Practice (Deutsche Medizin).

Schmiemann, Guido (Dr. med., MPH): Sprecher der Sektion Qualitätsförderung im Präsidium der DEGAM.

Junius-Walker, Ulrike (Dr. med.): Reviewtätigkeit für die internationalen Zeitschriften: BMC Family Practice, Quality in Primary Care; Gutachter für Health Research Board, Irland; Mitglied im Prüfungsausschuss des Studiengangs Public Health, MHH.

Bleidorn, Jutta (Dr.med.): Leitung des Netzwerkes „Klinische Studien in der Allgemeinmedizin" (DFG); Mitarbeit bei der Entwicklung des MHH-Qualifizierungsprogramm für wissenschaftliche Mitarbeiter.

Kruschinski, Carsten (PD Dr.med., MME): Reviewtätigkeit für die Zeitschriften: Gesellschaft für Medizinische Ausbildung, Health Quality of Life Outcomes, European Journal of General Practice,; Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der Deutsche Gesellschaft für Medizinische Ausbildung 2011, München.

Theile, Gudrun (Dr. med., MPH): Gutachter für eine Projektausschreibung des Austrian Science Fund (FWF); Stellvertretende Vorsitzende des PRISCUS-Verbundes; Reviewtätigkeit für die Zeitschriften: Canadian Medical Association Journal, European Journal of General 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 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 gesundheitliche Versorgung auf der Struktur-, Prozess- und Ergebnisebene. Weitere Schwerpunkte sind die Prävention und Rehabilitation, die systematische Bewertung von Technologien, gesundheitsökonomische 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 300 ausgebildeten Absolventinnen und Absolventen) sowie ein englischsprachiges internationales Studienangebot im Bereich von Health Management.

Das Institut ist Kompetenzzentrum für Health Technology Assessment in Deutschland. Von 2004 bis 2010 war der Stiftungslehrstuhl Prävention und Rehabilitation in der System- und Versorgungsforschung (Prof. Dr. Ulla Walter) am Institut angesiedelt. Im Jahr 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

Public Health-Ziele für die palliative Versorgung im deutschen Gesundheitswesen.

Hintergrund und Ziel:

Mit der Alterung der Bevölkerung und der Zunahme chronischer Erkrankungen wird der palliative Versorgungsbedarf weiter wachsen. Konsequenterweise hat sich die Palliativversorgung in Deutschland - wie in vielen anderen Ländern auch - in den vergangenen Jahren durchaus beachtlich entwickelt, gemessen zum Beispiel an Strukturmerkmalen wie verfügbaren Hospizen, Palliativstationen und ambulanten Palliativdiensten. Der Gesetzgeber hat diese Entwicklung mit der Verankerung der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung (SAPV) in Sozialgesetzbuch V gefördert und auch auf einem weiteren Gebiet, der Ausbildung der Ärzte, Impulse dadurch gesetzt, dass die Palliativmedizin als neues Pflichtfach in die Approbationsordnung für Ärzte aufgenommen wurde. Allerdings sind die politischen und gesellschaftlichen Strategien und Initiativen zur Weiterentwicklung dieses Bereichs bislang eher Einzelinitiativen und weniger Gegenstand eines systematischen Gesamtkonzepts.

Ziel dieses Projekts war es, eine übergreifende, empirisch fundierte Basis zur systematischen Weiterentwicklung der Palliativversorgung in Deutschland zu schaffen. Dazu wurden in der ersten Projektphase (2007-2009, DFG-

Förderkennzeichen SCHN 1146/1-1) mit Hilfe eines mixed methods-Ansatzes übergeordnete Ziele (Kernziele) für Public Health-Initiativen entwickelt. In dem hier vorgestellten Anschlussprojekt wurden Maßnahmen zum Erreichen der Kernziele definiert und priorisiert.

Methoden:
Durchgeführt wurde eine dreistufige Delphi-Befragung von Akteuren auf der Meso- und Makroebene des Gesundheitswesens. Eingeladen waren 331 Repräsentanten von Verbänden und Institutionen (z.B. Fachgesellschaften, Selbstverwaltung, Patientenorganisationen, Krankenkassen). Einschlusskriterien: Verantwortlichkeiten auf Bundes- oder Länderebene, fachliche Berührungspunkte mit der Versorgung Schwerstkranker und Sterbender.

In der ersten Delphirunde wurden die zuvor definierten Kernziele schriftlich vorgestellt, verbunden mit der Bitte, in Freitextform Vorschläge zu unterbreiten, um die Ziele zu realisieren. Die zurückgesandten Freitexte wurden mit einem qualitativ-deskriptiven Ansatz ausgewertet: Zwei Forscher haben zunächst unabhängig voneinander die Texte gelesen, Doppelungen herausgefiltert und wortgleiche beziehungsweise ähnliche Passagen zusammengefasst. Das Textmaterial wurde induktiv kodiert, und es wurden hieraus für jedes Kernziel Kategorien abgeleitet. In einem iterativen Verfahren wurden die Kodes für alle Textabschnitte wiederholt überprüft und, falls erforderlich, geändert; oder Textabschnitte wurden einem anderen Kode zugeordnet. Diese Schritte wurden zunächst getrennt für jedes der sechs Kernziele durchgeführt. Zur weiteren Verdichtung der Ergebnisse erfolgte eine Gruppierung zu übergeordneten Kategorien anhand ihres thematischen Fokus. Das Ergebnis war die Formulierung von 37 Maßnahmen.

In der zweiten Delhi-Runde wurden die 37 Maßnahmen den Teilnehmern vorgestellt und von ihnen zunächst einzeln in Hinblick auf ihre Relevanz bewertet (Antwortskalen). Anschließend wählten die Teilnehmer aus allen 37 Maßnahmen die 5 aus, die ihrer Ansicht nach die wichtigsten sind. Die Daten wurden deskriptiv ausgewertet. Dabei stellten sich 14 Maßnahmen als besonders wichtig heraus; sie waren Gegenstand der dritten Delphi-Runde.

In der abschließenden dritten Befragungsrunde wurde innerhalb dieser 14 Maßnahmen eine Priorisierung vorgenommen. Zu diesem Zweck sollten die Teilnehmer die 5 wichtigsten Maßnahmen auswählen und abgestuft Punkte vergeben (5 Punkte für die wichtigste Maßnahme, 4 Punkte für die zweitwichtigste usw.). Weiterhin wurden die Teilnehmer geben, Ihre Auswahl in Freitextform zu begründen. Die Datenauswertung erfolgte mit deskriptiver Statistik, und die Freitextantworten wurden mit qualitativ-inhaltsanalytischen Verfahren bearbeitet.

Ergebnisse:
107 Experten nahmen teil, davon 51% Ärzte, ansonsten Wirtschafts-, Rechts-, Pflege-, Sozialwissenschaftler, die sich in ihren Heimatinstitutionen und -verbänden aus unterschiedlichen Perspektiven mit dem Themengebiet auseinandersetzen.

Aus den Freitextantworten in Runde 1 wurden 37 Maßnahmen generiert. Nach Bewertung dieser 37 Maßnahmen in der zweiten Delphirunde blieben 14 Maßnahmen übrig (Tabelle 1). Aus den Priorisierungsschritten in der abschließenden dritten Delphirunde ging folgendes Ranking hervor:

1. Priorität: Enge Zusammenarbeit von Strukturen der spezialisierten Palliativversorgung mit Hausärzten und Pflegediensten (z. B. gemeinsame Visiten, Fallbesprechungen, Helferkonferenzen).
2. Priorität: Konsequente Umsetzung der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung (SAPV).
3. Priorität: Stärkung der allgemeinen Palliativversorgung durch Fort- und Weiterbildung von in der Primärversorgung Tätigen (Hausärzte, Pflegedienste u.a.).
4. Priorität: Intensive Vermittlung von Inhalten der palliativen Pflege in der Ausbildung der Alten-, Gesundheits- und Krankenpflege.

Die weiteren Maßnahmen folgten in einem größeren Abstand, so dass diese vier Maßnahmen als Endergebnis als die wichtigsten und am dringlichsten umzusetzenden benannt werden konnten.

Maßnahme	1 Punkt Häufigkeit	1 Punkt Summe	2 Punkte Häufigkeit	2 Punkte Summe	3 Punkte Häufigkeit	3 Punkte Summe	4 Punkte Häufigkeit	4 Punkte Summe	5 Punkte Häufigkeit	5 Punkte Summe	Punkte gesamt
Enge Zusammenarbeit von Strukturen der spezialisierten Palliativversorgung mit Hausärzten und Pflegediensten (z. B. gemeinsame Visiten, Fallbesprechungen, Helferkonferenzen).	1	1	11	22	11	33	22	88	18	90	234
Konsequente Umsetzung der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung (SAPV).	4	4	5	10	7	21	11	44	19	95	174
Stärkung der allgemeinen Palliativversorgung durch Fort- und Weiterbildung von in der Primärversorgung Tätigen (Hausärzte,	8	8	7	14	6	18	10	40	10	50	130
Intensive Vermittlung von palliativen Inhalten in der Ausbildung der Alten-, Gesundheits- und Krankenpflege.	7	7	13	26	13	39	7	28	4	20	120
Entwicklung von Qualitätsmaßstäben an Bedürfnissen der Patenten und Angehörigen.	9	9	5	10	3	9	4	16	10	50	94
Mitversorgung durch palliativmedizinische und -pflegerische Spezialisten (z. B. Beratung, Übernahme spezifischer Tätigkeiten bei komplexen Symptomen).	5	5	3	6	7	21	6	24	6	30	86
Dokumentierter Behandlungsplan für jeden Palliativpatienten zur Information aller involvierten Akteure (Hausärzte, Fachspezialisten, Pflegedienste, Palliativdienste u. a.).	9	9	5	10	5	15	6	24	2	10	68
Etablierung eines flächendeckenden Case-Managements bei komplexem Versorgungsbedarf.	2	2	1	2	2	6	7	28	5	25	63
Flächendeckende Etablierung von Angeboten der Kurzzeit-Palliativpflege zur Entlastung von pflegenden Angehörigen.	4	4	8	16	2	6	5	20	3	15	61
Förderung des Praxiskontakts von Medizinstudierenden mit schwerstkranken und sterbenden Patienten durch verpflichtende Module im Studium.	9	9	8	16	4	12	2	8	3	15	60
Versorgungsforschung im Feld der Palliativversorgung.	13	13	5	10	7	21	0	0	1	5	49
Regelhafte Einbindung von Angehörigen in Entscheidungsfindungen (z. B. durch strukturierte Einbeziehung in Visiten, Arzt-Patienten-Kontakt und Gespräche mit dem Behandlungsteam).	4	4	5	10	9	27	0	0	1	5	46
Einheitliche Behandlungsdokumentation über unterschiedliche Einrichtungen und Dienste hinweg.	5	5	3	6	4	12	1	4	0	0	27
Ausbau des Angebots berufsgruppenübergreifender Fortbildungen.	3	3	1	2	4	12	2	8	0	0	25

Abb. 1: Rangliste der 14 Maßnahmen

In der qualitativen Auswertung der Freitexte zeigte sich, dass für viele Teilnehmer die Verbesserung von Effektivität und Effizienz palliativer Versorgungsleistungen ein wichtiger Aspekt bei der Bewertung der Maßnahmen war. Auch die demographische Entwicklung, einhergehend mit einer alternden Bevölkerung und Zunahme chronischer und Mehrfach-Erkrankungen, wurde auffällig oft als Argument für die Priorisierungsentscheidung angegeben. Weitere wichtige Motivatoren waren Kostenaspekte, Vermeidung von Krankenhausaufenthalten und Qualifikationsdefizite auf Seiten von Ärzten und Pflegekräften.

Diskussion und Fazit:

Maßnahmen, die auf Versorgungsstrukturen und -prozesse zielen, nehmen großen Raum ein. Dies passt in die aktuelle politische Diskussion zum Bedarf an palliativmedizinischen, -pflegerischen und hospizlichen Versorgungsangeboten (stationär und ambulant), zu ihrer Einbindung in die Regelversorgung und den Schnittstellen zu anderen etablierten Strukturen (z.B. haus- und fachärztliche Versorgung).

Ein zentrales Thema ist die spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV). Ihre nicht unproblematische Umsetzung in die Praxis beschäftigt nicht nur die Vertreter der Hospiz- und Palliativarbeit, sondern auch andere Akteure aus Politik, Wissenschaft und Praxis sowie die Kostenträger. Daneben rückt zunehmend die Erkenntnis in den Mittelpunkt, dass verstärkt Maßnahmen zur Verbesserung der Primärversorgung von schwerstkranken und sterbenden Menschen erforderlich sind; die Primärversorgung wird v.a. von Hausärzten und Pflegediensten getragen. Dies war eines der Kernthemen auf dem Deutschen Ärztetag 2011 und spiegelt sich in den Ergebnissen des Projekts wider.

Weiterhin unterstreicht der Maßnahmenkatalog den Stellenwert einer praxis- und patientennahen, interdisziplinären Aus-, Fort- und Weiterbildung. Für das Medizinstudium wurden durch Aufnahme der Palliativmedizin in die Approbationsordnung als neues Pflichtfach bereits die entsprechenden politischen Schritte eingeleitet. Die Ergebnisse dieses Projekts stellen noch stärker die Ausbildung der Alten-, Gesundheits- und Krankenpflegeberufe in Hinblick auf Palliative Care-Inhalte in den Vordergrund, so dass hier ein vordringliches Handlungsfeld zu sehen ist.

Interessanterweise zielen einige - wenn auch nicht die am höchsten priorisierten - Maßnahmen auf materielle und immaterielle Anreize ab, um Gesundheitsprofessionelle für eine (Weiter-)Qualifizierung in Palliative Care zu gewinnen. Hier spiegelt sich möglicherweise auch das Bestreben um stärkere Professionalisierung in der Hospiz- und Palliativversorgung wider, die über viele Jahre in erheblichem Maße von dem persönlichen Engagement und der intrinsischen Motivation Einzelner abhingen. Im Zuge der Anerkennung von Palliativmedizin als selbständiger Disziplin gehört die Entwicklung von inhaltlichen und qualitativen Standards für die Aus-, Fort- und Weiterbildung im Bereich der Palliativversorgung zu den Schwerpunkten der Fachgesellschaften auf europäischer Ebene durch die European Association for Palliative Care (EAPC) als auch auf nationaler Ebene durch die Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP).

Kritisch zu sehen ist, dass patienten- und angehörigenzentrierte Maßnahmen im abschließenden Ranking nicht sonderlich hoch bewertet wurden, jedenfalls im Vergleich zu Maßnahmen, die die Gesundheitsprofessionen und Versorgungsstrukturen in den Mittelpunkt stellen. Dies kann u.a. daran liegen, dass die Beteiligung von Patientenvertretern an dem Delphiprozess zahlenmäßig sehr gering war. Insofern kann es zu einer Verzerrung zu Gunsten struktur- und professionsbezogener Themen gekommen sein. Um die Ergebnisse aus Betroffenenperspektive zu reflektieren, sollten sich Forschungsvorhaben anschließen, die z.B. Fokusgruppendiskussionen mit Patienten und Angehörigen beinhalten.

■ Projektleitung: Schneider, Nils (Prof. Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Radbruch, Lukas (Prof. Dr.), Jünger , Saskia (Dr.), Universitätsklinik Bonn, Abt. für Palliativmedizin; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (SCHN 1146/1-2)

Weitere Forschungsprojekte

Metaprojekt: Strukturbildung für nachhaltige Prävention und Präventionsforschung durch den Förderschwerpunkt „Präventionsforschung des BMBF".

■ 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

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.); Kooperationspartner: Institut für Allgemeinmedizin (MHH) (Hummers-Pradier Eva (Prof. Dr.med.)); AOK Niedersachsen; 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.; AOK Niedersachsen; Förderung: BMBF

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.); Kooperationspartner: Bundesministerium für Gesundheit; Förderung: BZgA

Förderung der informierten Entscheidung zur Früherkennung

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.), Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Bundesministerium für Gesundheit; Förderung: BZgA

Gesundheitsbildung und -förderung im Elementarbereich. Entwicklung von Körpergefühl, Gesundheitsvorstellungen und -theorien im Kontext von Kindergarten und Familie.

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.), Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Leibniz Universität Hannover; Institut für Sonderpädagogik (Werning, Rolf (Prof. Dr. phil.)); Förderung: Nifbe

Bewegung und Sozialverhalten von Kindern im Vorschulalter - Einflussfaktoren zur Stärkung der Gesundheitsressourcen im Kontext von Kindergarten und Familie.

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Leibniz Universität Hannover; Institut für Sonderpädagogik, Werning Rolf (Prof. Dr.), Urban Michael (Dr. phil.); Förderung: NIFBE

HTA Zementfreie Endoprothetik.

■ Projektleitung: Walter Ulla (Prof. Dr. phil.); Förderung: DIMDI

HTA Förderung des Gesundheitsverhaltens von Männern.

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.); Förderung: DIMDI

Abschlusstagung für Kita-Erzieherinnen im Rahmen des Projektes „Gesundheitsbildung und -förderung im Elementarbereich".

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.); Förderung: KKH Allianz

Elternkompetenz: Verständnis und Operationalisierung in multidisziplinärer Perspektive.

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.); Förderung: BZgA

Anforderungen an verhaltensbezogene Interventionen zur Primärprävention von Depressionen und Ihrer Wirksamkeit.

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.); Förderung: BZgA

Optimierung des Therapiebeginns bei akutem Myokardinfarkt - eine qualitative Erhebung zum Umgang mit Risikofaktoren und Bewältigungsstrategien akuter Symptomatik

■ Projektleitung: Dreier, Maren (Dr. med., MPH); Förderung: MHH, HiLF

MEER Merkmale einer guten und erfolgreichen Reha-Einrichtung.

■ Projektleitung: Meyer, Thorsten (Prof. Dr. phil.); Förderung: Deutsche Rentenversiecherung Bund

IV_qual (Integrierte Versorgung aus Sicht von Patienten und Angehörigen)

■ Projektleitung: Meyer, Thorsten (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Patzelt, Christiane (MHH); Jürgensen, Martina (Dr.), Universität zu Lübeck; Förderung: AOK Bundesverband

Conceptual description of rehabilitation

■ Projektleitung: Meyer, Thorsten (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Gutenbrunner, C. (Prof. Dr.), MHH, Rehabilitationsmedizin, Stucki, G. (Prof. Dr.), Universität Luzern, Schweizer Paraplegiker Forschung, Kiekens, C., Universität Leuven; Förderung: Eigenmittel

Das Konstrukt Lebensqualität in der Rehabilitation und Psychiatrie.

■ Projektleitung: Meyer, Thorsten (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Franz, Michael (PD Dr.), Bad Emstal; Förderung: Eigenmittel

Evaluation eines Schulungsprogrammes für Patienten mit Endiometrose.

■ 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: Klinik für Rehabilitationsmedizin der MHH, Schwarze, Monika (Dr.), Institut für Psychotherapie und Medizinische Psyhologie Arbeitsbereich Rehabilitationswissenschaften, Neuderth, Silke (Dr.); Förderung: DRV, Bund

Krankheitsverläufe bei Frauen mit Endometriose aus gesundheitsökonomischer Sicht.

■ Projektleitung: Brandes Iris (Dr. PH, Dipl.-Kauffr., MPH); Förderung: Takeda

Bewertung von Informationsmaterial für das Ringbuch Herzinsuffizienz von Nutzern und Nutzerinnen.

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Förderung: GEK

Gesundheitsbildung an Berufsbildenden Schulen - rollende Patientenuniversität.

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Förderung: TUI Stiftung

Rahmenvertrag Nutzertestung.

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Förderung: IQWiG

PräfCheck: Proaktive Behandlungsplanung mit chronisch kranken älteren Patienten.

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Institut für Allgemeinmedizin (MHH), Junius-Walker, Ulrike (Dr.med.); Förderung: BMBF

Patientenuniversität.

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Zahlreiche Institute und Kliniken der MHH; Förderung: Eigenmittel

Public Health-Ziele für die palliative Versorgung im deutschen Gesundheitswesen.

■ Projektleitung: Schneider, Nils (Prof. Dr. med., MPH); Förderung: DFG

Palliativmedizinische Versorgung aus Sicht von Patienten und Angehörigen: Stärken und Schwächen.

■ Projektleitung: Schneider, Nils (Prof. Dr. med., MPH); Förderung: Bundesärztekammer

Understanding the needs of older patients with severe failure in the last phase of life.

■ Projektleitung: Schneider, Nils (Prof. Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Oster, Peter (Prof. Dr.), Bethanien Krankenhaus, Geriatrisches Zentrum, Heidelberg, Hager, Klaus (Prof. Dr.), Klinik für Geriatrie der Henriettenstiftung Hannover; Förderung: Robert-Bosch-Stiftung

Physiotherapie in der Palliativversorgung.

■ Projektleitung: Schneider, Nils (Prof. Dr. med., MPH); Förderung: Jackstädt Stiftung

InterQualitity Financing Integrated EU.

■ Projektleitung: Amelung, Volker (Prof. Dr. oec.); Krauth, Christian (PD Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.); Kooperationspartner: Warszawski Uniwersytet Medyczny (MUW); Syddansk Universitet (SDU); Universita 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); Eoropean Patients' Forum (EPF); Förderung: EU

Telemedzinisches Betreuungsprogramm bei Herzinsuffizienz.

■ Projektleitung: Amelung, Volker (Prof. Dr. oec.); Krauth, Christian (PD Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.); Förderung: Almeda

Analyse der Versorgung im Kontext von Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung.
■ Projektleitung: Amelung, Volker (Prof. Dr. oec.); Förderung: AOK Niedersachsen

Evaluation des Heilverfahrens der Gesetzlichen Unfallversicherung GuV.
■ Projektleitung: Krauth, Christian (PD Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.); Förderung: GUV

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

Adipositasprävention in Grundschulen der Region Hannover. Gesund essen - täglich bewegen.
■ Projektleitung: Krauth, Christian (PD Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.); Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.); Förderung: KKH Allianz

HTA-Report zum Thema „Nutzenbewertung von PCI bei stabiler Angina pectoris"
■ Projektleitung: Schönermark, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: DIMDI

HTA-report zum Thema „Kann eine CT-Koronargiografie eine konventionelle invasive Koronarangiografie bei der Darstellung der Koronararterien ersetzen"
■ Projektleitung: Schönermark, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: DIMDI

5. Hannoverscher Strategietag: „Die Macht der Netze - Wie Informationen die Gesundheitswirtschaft verändern"
■ Projektleitung: Schönermark, Matthias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: MHH, SKC Beratungsgesellschaft mbH, hannoverimpuls; Förderung: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Originalpublikationen

Albus C, Beutel ME, Deter HC, Fritzsche K, Hellmich M, Jordan J, Juenger J, Krauth C, Ladwig KH, Michal M, Mueck-Weymann M, Petrowski K, Pieske B, Ronel J, Soellner W, Waller C, Weber C, Herrmann-Lingen C. A stepwise psychotherapy intervention for reducing risk in coronary artery disease (SPIRR-CAD) - rationale and design of a multicenter, randomized trial in depressed patients with CAD. J Psychosom Res; 2011;71(4):215-222

Amelung V, Wolf S. Gesundheitssystem im Umbruch: Ärztenetze: Treiber für integrierte Versorgung? Urologe - Ausgabe A; 2011;50(12):1566-1572

Amelung VE. Neue Versorgungsformen. Care management; 2011;4(2):4-10

Amelung VE, Wolf S. Wie die Blockaden der Integrierten Versorgung nachhaltig aufzubrechen sind. Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement; 2011;16(6):320

Baron S, Heider D, Gensichen J, Petersen JJ, Gerlach FM, Krauth C, A'Walelu O, König HH. Kostenstruktur eines Case-Management-Programms in der hausärztlichen Depressionstherapie. Psychiat Prax; 2011;38(07):342-344

Behmann M, Bisson S, Walter U. Social medicine in medical faculties: Realisation of the topic in the specialty „social medicine, occupational health". Gesundheitswesen; 2011;73(12):853-859

Behmann M, Brandes I, Walter U. Die Lehre im Querschnittsbereich „Gesundheitsökonomie, Gesundheitssystem, Öffentliche Gesundheitspflege" an den medizinischen Fakultäten in Deutschland. Gesundheitswesen; 2011;54:DOI: 10.1055/s-0031-1280847

Behmann M, Jünger S, Radbruch L, Schneider N. Kernmaßnahmen zur Entwicklung der Palliativversorgung aus Public-Health-Perspektive. Bundesgesundheitsblatt; 2011;54(5):642-648

Bitzer EM, Petrucci M, Lorenz C, Hussein R, Dörning H, Trojan A, Nickel S. A comparison of conventional and retrospective measures of change in symptoms after elective surgery. Health Qual Life Outcomes; 2011;9:23

Bleidorn J, Klindworth K, Krenz S, Schneider N. Bedürfnis nach ‚sprechender Medizin'. Deutsches Ärzteblatt; 2011;108(22):A1225-A1226

Bramesfeld A. Soziale Ungleichheit, psychische Gesundheit und Versorgung. Psychiat Prax; 2011;38(08):363-365

Brandes I, Niehues C. Endometriose-Patientinnen in einer gynäkologischen Rehabilitationsklinik. Phys Rehab Kur Med; 2011;21(05):227-233

Brandes I, Wunderlich B, Niehues C. Rahmenbedingungen für die Umsetzung eines ambulanten Schulungsprogramms - Besonderhei-

ten und Abgrenzung zu einer stationären Schulung. Rehabilitation; 2011;50(02):111-117

Deitermann B, Patzelt C, Heim S, Krauth C, Theile G, Hummers-Pradier E, Walter U. Erfolgreiche Prävention braucht eine geschlechtergerechte Ansprache. Public Health Forum; 2011;19(2):9.e1-9.e3

Diederichs C, Bartels DB, Berger K. Methodische Herausforderungen bei der Auswahl von Erkrankungen für einen standardisierten Multimorbiditätsindex. Bundesgesundheitsblatt; 2011;54(8):972-978

Diederichs C, Berger K, Bartels DB. The measurement of multiple chronic diseases-a systematic review on existing multimorbidity indices. J Gerontol A Biol Sci Med Sci; 2011;66(3):301-311

Dierks ML, Seidel G, Schwartz FW. Nutzer des Gesundheitswesens zu Gesprächspartnern der Professionellen machen - das Konzept der Patientenuniversität an der Medizinischen Hochschule Hannover. Public Health Forum; 2011;19(1):17.e1-17.e3

Dreier M, Borutta B, Töppich J, Bitzer E M, Walter U. Früherkennung von Brust- und Gebärmutterhalskrebs - ein systematischer Review zu Wissen, Einstellungen und Inanspruchnahmeverhalten der Frauen in Deutschland. Gesundheitswesen; 2011;54:DOI: 10.1055/s-0031-1286271

Gorenoi V, Schönermark M, Hagen A. Evidenzlage zu Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik. Management & Krankenhaus; 2011;30(4):24-25

Gorenoi V, Schönermark MP, Hagen A. Percutaneous coronary intervention with optimal medical therapy vs. optimal medical therapy alone for patients with stable angina pectoris. GMS Health Technol Assess; 2011;7:DOI: 10.3205/hta000098

Gutenbrunner C, Meyer T, Melvin J, Stucki G. Towards a conceptual description of Physical and Rehabilitation Medicine. J Rehabil Med; 2011;43(9):760-764

Gutenbrunner C, Meyer T, Stucki G. The field of competence in physical and rehabilitation medicine in light of health classifications: an international perspective. Am J Phys Med Rehabil; 2011;90(7):521-525

Henze V, Mayr E, Schnitzerling J, Suermann T, Liersch S, Krauth C, Bisson S:, Walter U, Röbl M. „fit für Pisa" - Mehr Bewegung in der Schule. Blickpunkt öffentliche Gesundheit; 2011;27(1):8

Horch K, Ryl L, Hintzpeter B, Dierks ML. Kompetenz und Souveränität im Gesundheitswesen - Die Nutzerperspektive. BGE kompakt; 2011;2(2):1-7

Junius-Walker U, Stolberg D, Steinke P, Theile G, Hummers-Pradier E, Dierks ML. Health and treatment priorities of older patients and their general practitioners: a cross-sectional study. Qual Prim Care; 2011;19(2):67-76

Kliche T, Plaumann M, Nöcker G, Dubben S, Walter U. Disease prevention and health promotion programs: benefits, implementation, quality assurance and open questions - a summary of the evidence. Journal of Public Health; 2011;19(4):283-292

Kliche T, Post M, Pfitzner R, Plaumann M, Dubben S, Nöcker G, Walter U. Transfermethoden der deutschen Prävention und Gesundheitsförderung. Eine Expertenbefragung im Förderschwerpunkt Präventionsforschung (BMBF). Gesundheitswesen; 2011;54:DOI: 10.1055/s-0031-1275710

Kraut C, Amelung VE. Contingent Valuation Method. Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement; 2011;16(4):207-208

Krauth C, Amelung VE. Cost-Benefit Analysis. Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement; 2011;16(5):271-272

Krauth C, A'Walelu O, Bisson S, Gerken U, Machleidt W, Salman R, Walter U. Kosteneffektivität von aktiven und passiven Zugangswegen zu russischsprachigen Migranten in der Suchtprävention. Prävention Gesundheitsförderung; 2011;6(2):116-123

Krauth C, John J, Suhrcke M. Gesundheitsökonomische Methoden in der Prävention. Prävention Gesundheitsförderung; 2011;6(2):85-93

Kühne F, Behmann M, Bisson S, Walter U, Schneider N. Non-response in a survey of physicians on end-of-life care for the elderly. BMC Res Notes; 2011;4:367

Liersch S, Henze V, Röbl M, Schnitzerling J, Suermann T, Mayr E, Krauth C, Walter U. Forty-five minutes of physical activity at school each day? Curricular promotion of physical activity in grades one to four. Journal of Public Health; 2011;19(4):329-338

Liersch S, Sayed M, Windel I, Altgeld T, Krauth C, Walter U. Integration of health management in schools using the Balanced Scorecard as a strategic management instrument. Journal of Public Health; 2011;19:DOI: 10.1007/s10389-011-0465-8

Meyer T, Gutenbrunner C, Bickenbach J, Cieza A, Melvin J, Stucki G. Towards a conceptual description of rehabilitation as a health strategy. J Rehabil Med; 2011;43(9):765-769

Mittag O, Meyer T. The association of depressive symptoms and ischemic heart disease in older adults is not moderated by gender, marital status or education. Int J Public Health; 2012;57(1):79-85

Pohontsch N, Meyer T. Zielorientierung in der medizinischen Rehabilitation - weiterhin eine Herausforderung. Public Health Forum; 2011;19(4):8.e1-8.e3

Pohontsch N, Raspe H, Welti F, Meyer T. Die Bedeutung des Wunsch- und Wahlrechts des § 9 SGB IX für die medizinische Rehabilitation aus Sicht der Rehabilitanden. Rehabilitation; 2011;50(04):244-250

Pornak S, Meyer T, Raspe H. Priorisierung in der Medizin - Verlauf und Ergebnisse der dänischen Priorisierungsdebatte. Gesundheitswesen; 2011;73(10):680-687

Schneider N, Engeser P, Behmann M, Kühne F, Wiese B. Spezialisierte ambulante Palliativversorgung: Die Erwartungen von Hausärzten. Schmerz; 2011;25(2):166-173

Schneider N, Oster P, Hager K, Klindtworth K. Identifying elderly patients with advanced heart failure at the end of life. Int J Cardiol; 2011;153(1):98-99

Schneider N, Walter U. Versorgung älterer Menschen am Lebensende: Ausgewählte Projektergebnisse. Informationsdienst Altersfragen; 2011;38(6):4-10

Scholl I, Hölzel L, Härter M, Dierks ML, Bitzer EM, Kriston L. Fragebogen zur Zufriedenheit in der ambulanten Versorgung - Schwerpunkt Patientenbeteiligung (ZAPA). Klinische Diagnostik und Evaluation; 2011;4(1):50-62

Simoens S, Hummelshoj L, Dunselman G, Brandes I, Dirksen C, D'Hooghe T. Endometriosis cost assessment (the EndoCost Study): A cost-of-illness study protocol. Gynecol Obstet Invest; 2011;71(3):170-176

Stumpf S, Meyer T, Raspe H. Vorbild? Über die Priorisierungsdiskussion in Schweden und was wir von ihr lernen können. Forschung Lehre; 2011;18(8):592-593

Walter U, Liersch S, Henze V, Bisson S, Sterdt E, Schnitzerling J, Suermann T, Mayr E, Krauth C, Röbl M. Effektivität und Kosteneffektivität täglichen Schulsports in der Grundschule - das Projekt „fit für pisa". Niedersächsisches Ärzteblatt; 2011;84(5):64-65

Walter U, Patzelt C, Deitermann B, Heim S, Schmiemann G, Theile G, Krauth C, Hummers-Pradier E. Effektivität und Kosteneffektivität von Zugangswegen am Beispiel des präventiven Hausbesuchs. Niedersächsisches Ärzteblatt; 2011;84(6):69-70

Walter U, Plaumann M, Dubben S, Nöcker G, Kliche T. Gesundheitsökonomische Evaluationen in der Prävention und Gesundheitsförderung. Prävention und Gesundheitsförderung; 2011;6(2):94-101

Walter U, Plaumann M, Dubben S, Nöcker G, Pawils S, Koch U. Wirksamkeit, Qualität und Transfer: Weiterentwicklung der Prävention und Gesundheitsförderung durch Forschung. Dtsch Med Wochenschr; 2011;136(28-29):1488-1492

Walter U, Plaumann M, Dubben S, Noecker G, Kliche T. Gut aufgestellt. Evidenzbasierte Prävention aus Niedersachsen: Der BMBF-Förderschwerpunkt Präventionsforschung. Niedersächsisches Ärzteblatt; 2011;84(1):50-51

Walter U, Pott E, Kliche T. Gesundheitsökonomie trifft Gesundheitsförderung und Prävention. Prävention Gesundheitsförderung; 2011;6(2):83-84

Walter U, Pott E, Kliche T. On the importance of reporting public health programmes. Journal of Public Health; 2011;19(4):281-282

Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller KC, Meyer T, Watz H, Magnussen H. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. Chest; 2011;140(2):331-342

Zeidler L, Zimmermann M, Moericke A, Meissner B, Bartels D, Tschan C, Schrauder A, Cario G, Goudeva L, Jager S, Ratei R, Ludwig WD, Teigler-Schlegel A, Skokowa J, Kohler R, Bartram CR, Riehm H, Schrappe M, Welte K, Stanulla M. Low platelet counts after induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia strongly associate with poor early response to treatment as measured by minimal residual disease and are prognostic for treatment outcome. Haematologica; 2012;97(3):402-409

Übersichtsarbeiten

von Lengerke T, Krauth C. Economic costs of adult obesity: A review of recent European studies with a focus on subgroup-specific costs. Maturitas; 2011;69(3):220-229

Buchbeiträge, Monografien

Amelung Volker Eric, Brümmer Anika. Managed Care: neue Wege im Gesundheitsmanagement. Wiesbaden: Gabler, 2012.

Baumgart Julia. Wie Ärzte den „informierten Patienten" in der Praxis erleben. München: GRIN Verlag GmbH, 2011. (Patientenorientierung und Gesundheitskompetenz: Patientenuniversität an der Medizinischen Hochschule Hannover, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung; 3)

Berner F, Walter U. Der Sechste Altenbericht der Bundesregierung: Forderungen zur Rehabilitation. In: Netzwerk-Osteoporose[Hrsg.]: Zeit für Gesundheit. Leitfaden zur Rehabilitation. Paderborn: Organisation für Patientenkompetenz, 2011. S. 3-4

Borutta B, Seidel G, Dreier M, Kramer S, Kreusel I, Helmstädter J, Töppisch J, Bitzer EM, Dierks ML, Walter U. Systematische Bewertung von Gesundheitsinformationen aus Experten- und Nutzerperspektive - Erste Ergebnisse. In: Gesellschaft für Versicherungswissenschaft und -gestaltung[Hrsg.]: Gesundheitsinformationen in Deutschland: eine Übersicht zu Anforderungen, Angeboten und Herausforderungen. Köln: GVG, 2011. S. 37-48 (Gesellschaft für Versicherungswissenschaft und -gestaltung: Schriftenreihe der GVG; Bd. 67)

Brandes I. Aspekte des Gesundheitsverhaltens türkischer Migranten in Deutschland. In: Thamer U, Wüstenbecker M[Hrsg.]: Gesundheit von Migranten. Frankfurt am Main [u.a.]: Lang, 2011. S. 109-122

Brandes I, Jäger B, Malewski P, Krauth C. Inanspruchnahmeverhalten von Patienten mit Tinnitus im Zwei-Jahres-Follow-up. In: Krauth C, Petermann F[Hrsg.]: Gesundheitsökonomie und Reha-Ökonomie. 2., veränd. Aufl.Regensburg: Roderer, 2011. S. 125-146

Brandes I, Morfeld M, Krauth C. Ökonomische Aspekte der Implementierung von Back-to-Balance. In: Krauth C, Petermann F[Hrsg.]: Gesundheitsökonomie und Reha-Ökonomie. 2., veränd. Aufl.Regensburg: Roderer, 2011. S. 147-164

Dierks ML, Seidel G. Gesundheitsbildung fördert eine aktive Rolle der Patienten im Risikomanagement. In: Hellmann W, Ehrenbaum K[Hrsg.]: Umfassendes Risikomanagement im Krankenhaus. Berlin: Med.-Wiss. Verl.-Ges., 2011. S. 85-89

Dierks ML, Seidel G. Gesundheitskompetenz für jedermann - Die Patientenuniversität der Medizinischen Hochschule Hannover. In: Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Ministerium für Soziales Arbeit Frauen Familie Gesundheit und Integration[Hrsg.]: Alt werden, aktiv bleiben, selbstbestimmt leben. Hannover: Niedersächsisches Landesgesundheitsamt; Ministerium für Soziales, Arbeit, Frauen, Familie, Gesundheit und Integration, 2011. S. 173-175

Dierks ML, Seidel G. Die Nutzer von Patientenberatungsstellen in Deutschland. In: Schaeffer D, Schmidt-Kaehler S[Hrsg.]: Lehrbuch Patientenberatung. 2., vollst. überarb. u. erw. Aufl.Bern: Huber, 2011. S. 195-196

Gerlich MG, Wismar M, Schwartz FW, Walter U. Gesundheitsziele. In: Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung[Hrsg.]: Leitbegriffe der Gesundheitsförderung und Prävention. Glossar zu Konzepten, Strategien und Methoden. Neuausg.Werbach-Gamburg: Verl. für Gesundheitsförderung, 2011. S. 321-325

Gorenoi V, Schönermark MP, Hagen A. Perkutane Koronarinterventionen zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie bei stabiler Angina Pectoris. Köln: DIMDI, 2011. (Schriftenreihe Health Technology Assessment; Bd. 115)

Klein S, Brandes I, Ebert AD, Sandtmann R. Endometriose. Aachen: Takeda Pharma, 2011. (Gesundheitsökonomische Reihe; 6)

Klemm Christine. Die Bedeutung virueller Selbsthilfegruppen für Patienten, die von seltenen Krankheiten betroffen sind. München: GRIN Verlag GmbH, 2011. (Patientenorientierung und Gesundheitskompetenz: Patientenuniversität an der Medizinischen Hochschule Hannover, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung; 5)

Klemperer D, Dierks ML. Evidenzbasierte Medizin und Qualitätssicherung medizinischer Leistungen: Erfahrungen und Einschätzungen der Bürger. In: Böcken J, Braun B, Repschläger U[Hrsg.]: Gesundheitsmonitor 2011: Bürgerorientierung im Gesundheitswesen. Gütersloh: Bertelsmann-Stiftung, 2011. S. 32-55

Klindtworth K, Schneider N, Radbruch L, Jünger S. Versorgung am Lebensende - Vorstellungen, Wissen und Haltungen. In: Böcken J, Braun B, Repschläger U[Hrsg.]: Gesundheitsmonitor 2011: Bürgerorientierung im Gesundheitswesen. Gütersloh: Bertelsmann-Stiftung, 2011. S. 173-192

Krauth C. Reha-Ökonomie und Kostentransparenz: Ergebnisse aus dem Förderschwerpunkt Rehabilitationswissenschaften. In: Krauth C, Petermann F[Hrsg.]: Gesundheitsökonomie und Reha-Ökonomie. 2., veränd. Aufl.Regensburg: Roderer, 2011. S. 59-83

Krauth C, Jalilvand N, Bönisch A, Ehlebracht-König I. Kosten-Effektivität von Nachsorgemaßnahmen: Rheumatologie. In: Krauth C, Petermann F[Hrsg.]: Gesundheitsökonomie und Reha-Ökonomie. 2., veränd. Aufl.Regensburg: Roderer, 2011. S. 165-189

Krauth C, Petermann F. Gesundheitsökonomie und Reha-Ökonomie - eine Einführung. In: Krauth C, Petermann F[Hrsg.]: Gesundheitsökonomie und Reha-Ökonomie. 2., veränd. Aufl.Regensburg: Roderer, 2011. S. 13-21

Kurtz Vivien. Qualität telefonischer Patientenberatung zu präventiven Gesundheitsthemen. München: GRIN Verlag GmbH, 2011. (Patientenorientierung und Gesundheitskompetenz: Patientenuniversität an der Medizinischen Hochschule Hannover, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung; 6)

Liersch S, Bisson S, Sayed M, Windel I, Altgeld T, Krauth C, Walter U. Schulentwicklung durch Gesundheitsmanagement. In: Krajic K[Hrsg.]: Lernen für Gesundheit: Tagunsband der 13. Wissenschaftlichen Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Public Health. Linz: Universität Linz Sozialwissenschaftliche Vereinigung, 2011. S. 47-58 (Gesundheitswissenschaften; 42)

Liersch S, Sterdt E, Bisson S, Henze V, Krauth C, Röbl M, Walter U. Täglicher Sportunterricht in der Grundschule - Potenziale und Barrieren einer organisationsbezogenen Präventionsmaßnahme. In: Krajic K[Hrsg.]: Lernen für Gesundheit: Tagunsband der 13. Wissenschaftlichen Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Public Health. Linz: Universität Linz Sozialwissenschaftliche Vereinigung, 2011. S. 89-102 (Gesundheitswissenschaften; 42)

Lux R, Patzelt C, Schneider N. Altersbilder im Gesundheitssystem. In: Berner Frank, Rossow Judith, Schwitzer Klaus-Peter[Hrsg.]: Altersbilder in der Wirtschaft, im Gesundheitswesen und in der pflegerischen Versorgung. 1. Aufl.Wiesbaden: VS Verl. für Sozialwissenschaften, 2012. S. 159-250 (Expertisen zum Sechsten Altenbericht der Bundesregierung; 2)

Oldhafer Martina. Nephroguide - Ein Leitfaden für Professionelle zur Begleitung von Menschen mit einer chronischen Nierenerkrankung während der Entscheidungsfindung. München: GRIN Verlag GmbH, 2011. (Patientenorientierung: Patientenuniversität an der Medizinischen Hochschule Hannover, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung; 2)

Patzelt C, Walter U. Sturzprävention. In: Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Ministerium für Soziales Arbeit Frauen Familie Gesundheit und Integration[Hrsg.]: Alt werden, aktiv bleiben, selbstbestimmt leben. Hannover: Niedersächsisches Landesgesundheitsamt; Ministerium für Soziales, Arbeit, Frauen, Familie, Gesundheit und Integration, 2011. S. 206-207

Plaumann M, Walter U. Prävention und Gesundheitsförderung. In: Flothow A, Kempf HD, Kuhnt U, Lehmann G[Hrsg.]: KddR-Manual neue Rückenschule. Professionelle Kurskonzeption in Theorie und Praxis; [beweglich bleiben; mit dem Plus im Web; Zugangscode im Buch]. 1. Aufl.München: Elsevier, Urban & Fischer, 2011. S. 1-9

Rittner Anja Maria. Kundenwertorientierte strategische Segmentierung in der gesetzlichen Krankenversicherung. Hamburg: Kovac, 2011. (Schriftenreihe Gesundheitsmanagement und Medizinökonomie)

Sayed M, Liersch S, Bisson S, Windel I, Altgeld T, Krauth C, Walter U. Partizipative Qualitätsentwicklung zur Implementierung des schulischen Gesundheitsmanagements. In:. 16. Kongress Armut und Gesundheit. Verwirklichungschancen für Gesundheit; Dokumentation. Berlin: Gesundheit Berlin-Brandenburg, 2011. S. 1-7

Schaeffer D, Dierks ML. Patientenberatung in Deutschland. In: Schaeffer D, Schmidt-Kaehler S[Hrsg.]: Lehrbuch Patientenberatung. 2., vollst. überarb. u. erw. Aufl.Bern: Huber, 2011. S. 159-184

Schneider N. Palliativversorgung - Leiden lindern. In: Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Ministerium für Soziales Arbeit Frauen Familie Gesundheit und Integration[Hrsg.]: Alt werden, aktiv bleiben, selbstbestimmt leben. Hannover: Niedersächsisches Landesgesundheitsamt; Ministerium für Soziales, Arbeit, Frauen, Familie, Gesundheit und Integration, 2011. S. 107-109

Schneider N. Szenarien einer künftigen Gesundheitsversorgung aus Sicht der Versorgungsforschung. In: Robert-Bosch-Stiftung[Hrsg.]: Ausbildung für die Gesundheitsversorgung von morgen. Mit 6 Tabellen. Stuttgart: Schattauer, 2011. S. 23-27

Schneider N, Egidi G, Jonitz G. Interessenkonflikte in der ärztlichen Aus-, Weiter- und Fortbildung und Vorschläge zu deren Minimierung. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig KD[Hrsg.]: Interessenkonflikte in der Medizin. Berlin [u.a.]: Springer Medizin, 2011. S. 205-221

Schneider N, Klindtworth K. Der letzte Lebensabschnitt: Verläufe, Bedarf und Konzepte aus Sicht der Versorgungsforschung. In: Schicktanz Silke, Schweda Mark[Hrsg.]: Pro-Age oder Anti-Aging?: Altern im Fokus der modernen Medizin. Frankfurt am Main: Campus-Verl, 2011. S. 127-144 (Kultur der Medizin)

Schneider N, Maier BO. Palliativmedizin im gesellschaftlichen System: Gesundheitssystemische und -ökonomische Perspektiven. In: Schnell MW, Schulz C[Hrsg.]: Basiswissen Palliativmedizin. Heidelberg [u.a.]: Springer, 2012. S. 271-281 (Springer-Lehrbuch)

Simon Anne Kathrin. Beteiligungsmöglichkeiten an gesundheitspolitischen Prozessen als Herausforderung für die Selbsthilfe. München: GRIN Verlag GmbH, 2011. (Patientenorientierung: Patientenuniversität an der Medizinischen Hochschule Hannover, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung; 7)

Stamer M. Der Umgang mit Risiken: hausärztliche Versorgung zwischen Tradition und Moderne. Weinheim: Beltz Juventa, 2011. (Gesundheitsforschung)

von Wildenradt M, Krauth C, Amelung VE. Zukunftsmodell sektorenübergreifende Versorgung? Eine empirische Untersuchung von Krankenkassen. In: Amelung VE, Eble S, Hildebrandt H[Hrsg.]: Innovatives Versorgungsmanagement. Berlin: Med. Wiss. Verl.-Ges., 2011. S. 81-89

Walter U. Aktiv und gesund altern - Gesundheitsförderung und Prävention. In: Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Ministerium für Soziales Arbeit Frauen Familie Gesundheit und Integration[Hrsg.]: Alt werden, aktiv bleiben, selbstbestimmt leben. Hannover: Niedersächsisches Landesgesundheitsamt; Ministerium für Soziales, Arbeit, Frauen, Familie, Gesundheit und Integration, 2011. S. 190-193

Walter U. Forschung zu Prävention und Gesundheitsförderung. In: Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung[Hrsg.]: Leitbegriffe der Gesundheitsförderung und Prävention. Glossar zu Konzepten, Strategien und Methoden. Neuausg.Werbach-Gamburg: Verl. für Gesundheitsförderung, 2011. S. 84-86

Walter U. Gesundheit im Alter - Gabe oder Verdienst? In: Arbeitsgemeinschaft für Altenarbeit Evangelische Kirche in Deutschland[Hrsg.]: Solidarisch oder gerecht? Gesundheitschancen und Gesundheitspolitik in der alternden Gesellschaft. Hannover: Ev.-luth. Landeskirche Hannover, 2011. S. 8-10

Walter U. Gesundheit im Alter - Herausforderungen für die Prävention. In: HAGE - Hessische Arbeitsgemeinschaft für Gesundheitserziehung eV[Hrsg.]: Altersbilder im Wandel: Herausforderungen für die Gesundheitsförderung. Gesund & Aktiv älter werden.: , 2011. S. 18

Walter U. Prävention und Gesundheitsförderung im Alter - Möglichkeiten und Anforderungen. In: BZGA[Hrsg.]: Fachtagung: Gesundheit im Alter: Herausforderung und Strategien in der Gesundheitsförderung. 10. Februar 2011 Düsseldorf. Düsseldorf: Landesinstitut für Gesundheit und Arbeit des Landes Nordrhein-Westfalen, 2011.

Walter U, Gerlich MG, Schwartz FW. Gesundheitsindikatoren. In: Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung[Hrsg.]: Leitbegriffe der Gesundheitsförderung und Prävention. Glossar zu Konzepten, Strategien und Methoden. Neuausg.Werbach-Gamburg: Verl. für Gesundheitsförderung, 2011. S. 286-290

Walter U, Patzelt C. Gesundheitsförderung und Prävention im Alter. In: Günster C, Klose J, Schmacke N[Hrsg.]: Versorgungs-Report 2012: Schwerpunkt: Gesundheit im Alter. Stuttgart: Schattauer, 2011. S. 233-248

Walter U, Patzelt C. Gesundheitsförderung und Prävention in der Rehabilitation. In: Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung[Hrsg.]: Leitbegriffe der Gesundheitsförderung und Prävention. Glossar zu Konzepten, Strategien und Methoden. Neuausg.Werbach-Gamburg: Verl. für Gesundheitsförderung, 2011. S. 267-271

Wrede Jennifer. Förderung von Gesundheitskompetenzen (Health Literacy) durch Gesundheitsbildung. München: GRIN Verlag GmbH, 2011. (Patientenorientierung und Gesundheitskompetenz: Patientenuniversität an der Medizinischen Hochschule Hannover, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung; 4)

Herausgeberschaften

Amelung Volker Eric, Eble Susanne, Hildebrandt Helmut[Hrsg.]: Innovatives Versorgungsmanagement: neue Versorgungsformen auf dem Prüfstand. Berlin: Med. Wiss. Verl.-Ges, 2011. (Schriftenreihe des Bundesverbandes Managed Care)

Krauth C, Petermann F [Hrsg.]: Gesundheitsökonomie und Reha-Ökonomie. [RFNB-Jahrestagung ..., die ... in Braunschweig stattfand]. 2., veränd. Aufl. Regensburg: Roderer, 2011. 209 S.

Abstracts

2011 wurden 72 Abstracts publiziert.

Promotionen

Bisson, Susanne (Dr. med.): Gesundheitsverhalten von russisch- und türkischstämmigen Personen im Vergleich zu Personen ohne Migrationshintergrund.

Oldhafer, Martina (Dr. med.): Nephroguide: ein Leitfaden für Professionelle zur Begleitung von Menschen mit einer chronischen Nierenerkrankung während der Entscheidungsfindung zur Nierenersatztherapie.

Master

Baum, Annika: Pandemic Preparedness as show case of IHR capacity building in risk communication.

Dohmeier A: Rabattverträge nach § 130a Absatz 8 SGB V als Element der Preisbildung auf dem deutschen Arzneimittelmarkt.

Domittner, Brigitte: Bedeutung und Einfluss von Online-Gesundheitsinformationen auf Beratungsleistungen gesundheitsinformierender Einrichtungen.

Ehrhardt, J: Einstellungen und Handlungen niedergelassener Ärzte in Bezug auf die saisonale und pandemische Influenzaimpfung in Deutschland: Auswertung einer telefonischen Befragung im Jahr 2010.

Formann, L: Das Gesundheitssystem Georgiens, 20 Jahre nach dem Zusammenbruch der Sowjetunion. Die Reformen im Gesundheitswesen und Ihre Auswirkungen auf die Lebensqualität und die Lebenserwartung von Rentnern.

Gerdes, K: Screening auf Alkoholmissbrauch bei Jugendlichen - Validierung eines Screening-Fragebogens.

Gornyk, D: Komorbidität bei erwachsenen Diabetikern und Einfluss auf Lebensqualität und Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheitssystems.

Knocke, J: Wissenstand über die Lebensbedrohlichkeit des Shaken Baby Syndroms nach einer Aufklärungskampagne 2008 in Hannover.

Knüppel, H: Orientierende Analyse zum Status quo der Interessenkonfliktregulierung im deutschen Gesundheitswesen.

Krabbe, C: Prädiktion von Typ-2-Diabetes Mellitus durch Diabetes Risiko Scores - Study of Health in Pomerania (SHIP)\.".

Kreusel, I: Erhöhung der Gesundheitskompetenz von Menschen auf der Basis evidenzbasierter Gesundheitsinformationen - die Einflussnahme spezifischer Textkriterien und soziodemografischer Faktoren.

Krugmann, C: Stewardship einer Internationalen Organisation in der Entwicklung nationaler Gesundheitssysteme: Die Rolle de Weltgesundheitsorganisation WHO in der Umgestaltung des Gesundheitssystems von Portugal.

Maier-Buck, C: Delegation ärztlicher Tätigkeiten auf Gesundheitsfachberufe - Darstellung und Bewertung von Modellvorhaben im Rahmen der Sicherstellung hausärztlicher Versorgung in von Unterversorgung bedrohten Regionen in Deutschland.

Mende, S: Der Beitrag ambulanter Pflegedienste zur Suizidprävention.

Raute, M: Die Wirkung von Steuerungsmechanismen in der ambulanten Arzneimittelversorgung aus Sicht der Gesetzlichen Krankenkassen.

Schnakenberg, R: Diagnoseanlass von Brustkrebs bei Freuen zwischen 50 und 69 Jahren - Eine schriftliche Patientenbefragung nach der Einführung des qualitätsgesicherten Mammographie-Screenings in Niedersachsen.

Schüler, E: Kann die Wissenschaft von der Praxis getragen werden? Ein Vergleich der Implementierung und Wirksamkeit verschiedener Präventionsprogramme zu Essstörungen in Thüringen.

Schumann, M: Die institutionelle Verankerung von Selbsthilfe im Krankenhaus. Fördernde und hemmende Rahmenbedingungen aus Sicht der beteiligten Akteure.

Tanneberger, C: Risikomanagement in der gesetzlichen Krankenversicherung - die Anwendung prädiktiver Modelle zur Kalkulation und Steuerung von Versicherungsrisiken.

Teuber-Hilbert, M: Innovative Konzepte des Patientencoachings durch Krankenkassen - Typologie unterschiedlicher Konzepte.

Ziert, Y: Effekte eines risikospezifischen Präventionsangebotes in der Schwangerschaft auf das mütterliche Gesundheitsverhalten.

Bachelor

Korte, Lavinia: Gesundheitsbildung als Lebensführung in Theorie und Praxis.

Langer, Carolin: Rollende Patientenuniversität Hannover - Konzeption und Durchführung eines Moduls zum Thema ‚Herz'.

Stipendien

Hussein, Rugzan Jameel: Analyse und Optimierung der Prophylaxeorientierung niedergelassener Zahnärzte in Deutschland. (Förderung: DAAD).

Wissenschaftspreise

Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr.): Deutscher Forschungspreis für Allgemeinmedizin (Lothar-Beyer-Preis): Zweiter Preis für den Forschungsbeitrag „Bitte nur Wichtiges behandeln! Hausärzte und ältere Patienten schätzen die Relevanz von Gesundheitsproblemen sehr unterschiedlich ein" (zusammen mit Dr. Junius-Walker).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Walter, Ulla (Prof. Dr.): Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA); Fachbeirat,,gesund und aktiv älter werden" (BZgA); Mitglied der Kommission „Gesund älter werden / Gesundheitsziele.de"; Mitglied des Nationalen Krebsplans des Bundesministeriums für Gesundheit; 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 (DGSMP); Reviewertätigkeiten: u.a. European Journal of Ageing, Das Gesundheitswesen, Journal of Public Health, Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie, Deutsche Medizinische Wochenschrift, Bundesgesundheitsblatt; Gutachtertätigkeit u.a. für Gesundheitsbeirat, für den Wissenschaftsrat, Landesministerien.

Meyer, Thorsten (Prof. Dr. phil.): Sprecher Arbeitsgruppe Qualitative Methoden im Deutschen Netzwerk Versorgungsforschung (DNVF); Mitglied des Reha-Ausschusses der DVfR & der DGRW; Mitglied der ISPRM Projektgruppe ICSO-R zur Entwicklung eines Klassifikationssystems für rehabilitative Versorgung; Mitarbeit in der Entwicklung der International Classification of Health Interventions (ICHI) der WHO-Family of International Classifications (WHO-FIC); Organisation und Durchführung der Spring School der AG Methoden in der DGRW; Mitgliedschaft im Deutschen Netzwerk Evidenz-basierte

Medizin (DNEbM, AG Ethik in der EbM) und in der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP; AG Prävention & Rehabilitation); Reviewer Tätigkeit für Disability & Rehabilitation, BMC Health Services Research, Health & Quality of Life Outcomes. Gutachter für die DFG-Nachwuchsakademie Versorgungsforschung und für die Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften NRW e.V. (GfR). Lehrverantwortlicher für Sozialmedizin.

Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr.): Gutachter für das Bundesministerium für Forschung und Technologie: Förderprogramm versorgungsnahe Forschung, chronische Krankheiten und Patientenorientierung; Mitglied des Nationalen Krebsplans des Bundesministeriums für Gesundheit, AG Patientenorientierung; Mitglied und Gutachter in der Akkreditierungsagentur für Studiengänge im Bereich Gesundheit und Soziales (AHPGS e.V.); Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Landesvereinigung für Gesundheit Niedersachsen e.V.; Mitglied des Evaluationsbeirates des Nationalen Gesundheitszielprozesses; 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: Britisch Medical Journal, Journal of Public Health, European Journal of Public Health, Wiener Medizinische Wochenzeitschrift, 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 schwerstkranker und sterbender Menschen der Bundesärztekammer, Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin und des Hospiz- und Palliativverbandes; Steuerungsgruppe der Task Force „Palliative care in the community" der European Association for Palliative Care (EAPC); Mitarbeit in der,,International primary palliative care research group"; Mitarbeit in der Expertengruppe,,Palliative care im Pflegeheim" des Deutschen Hospiz- und Palliativverbandes (DHPV) und der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP); Beirat,,Familiengerechte Hochschule". Advisory Board der Zeitschrift für Palliativmedizin. Reviewer Tätigkeit für: Journal of Public Health, European Journal of Public Health, BMC Palliative Care, Zeitschrift für Palliativmedizin, Health Policy und weitere Journals. Gutachter für den Förderpreis,,Ambulante Palliativversorgung" der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin. Lehrverantwortlicher für Sozialmedizin und stellvertretend für Medizin des Alterns und des alten Menschen.

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 (DGSMP); 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.

Dreier, Maren (Dr. med., MPH): Review: BMJ.

Bramesfeld, Anke (PD Dr. med., MPH): Gutachter im 7. Forschungsrahmenprogramm der Europäischen Kommission (Institute: Evaluierung des Ludwig Boltzmann Instituts für Sozialpsychiatrie, Wien, Österreich); Reviewtätigkeit: Medical Care, Affective Disorders, Psychiatrische Praxis, Social Psychiatry Psychiatric Epidemiology, Health Promotion International, ISRN Public Health.

Brandes, Iris (Dr. PH, Dipl.-Kauffr., MPH): Vorstandsmitglied der DGPH (Deutsche Gesellschaft für Public Health).

Institut für Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin

Direktor: Prof. Dr. Brigitte Lohff

Tel.: 0511/532-4278 • 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 in unterschiedlichen Facetten thematisiert, so z.B. im Bereich der Universitätsmedizin, der Publikationsgeschichte sowie des theoretischen und praktischen Einflusses des öffentlichen Gesundheitswesens. Die Geschichte der Medizinhistoriographie und die Mentalitätsgeschichte im Spiegel medizinischer Zeitschriften bilden weitere wissenschaftliche Schwerpunkte. Im Rahmen von Dissertationsprojekten kooperiert das Institut mit anderen Abteilungen und Kliniken der MHH, insbesondere 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 im Hinblick auf ihre Bedeutung für eine erkenntnistheoretische Begründung gegenwärtiger wie vergangener Medizinkonzepte untersucht, speziell in der Grundlagenforschung. Einflüsse werden u.a. anhand des Organismuskonzepts verschiedener Epochen näher beleuchtet und nach ihrer Signifikanz bezüglich der Entwicklung experimenteller Forschung in der Medizin sowie der Vorstellungen von Krankheit und Gesundheit ausgewertet. Diese erkenntnistheoretischen Überlegungen umfassen u.a. Untersuchungen zum Fortschrittsbegriff der Medizin, Leibniz' Einfluss auf die Ideen von Public Health sowie Aspekte der Gender medicine. Zentrale Kategorien ärztlichen Denkens und Handelns werden mit philosophischen Mitteln untersucht. Dazu zählen Begriffe wie Diagnose, Indikation, Prognose und Evidenz.

Forschungsprojekte

Psychiatrische Versorgungsnetzwerke im 20. Jahrhundert am Beispiel der Region Hannover und Südniedersachsen (1924-1968)

Kritische Studien zur Psychiatriegeschichte haben seit den 1960er Jahren einen Schwerpunkt auf den sozialdisziplinären Charakter psychiatrischen Handelns im 18. und 19. Jahrhundert gelegt. [1] In der aktuellen Forschung steht zur

Debatte, ob dieser Ansatz auch für die zeitgeschichtliche Entwicklung der Psychiatrie in der Bundesrepublik adäquat ist. [2] Die Ausdifferenzierung der Versorgung und der therapeutischen Möglichkeiten - insbesondere durch Psychopharmaka - veränderten die psychiatrische Landschaft in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts. Ob und wie diese Ausdifferenzierung auch die gesellschaftliche Funktion der Psychiatrie veränderte, lässt sich anhand der Parameter Patientenperspektive und soziale Rahmenbedingungen psychiatrischer Versorgung überprüfen, die in jüngerer Zeit in der Forschung verstärkte Aufmerksamkeit erfahren haben [3]. Nach wie vor ist jedoch die Relevanz familiärer und sozialer Bindungen bei der Inanspruchnahme psychiatrischer Versorgung wie auch die Interaktion verschiedener Einrichtungen innerhalb eines psychiatrischen Versorgungsnetzes in Deutschland im Unterschied zu anderen Ländern weitestgehend ein Forschungsdesiderat. [4]

Anhand eines gesicherten Quellenbestandes von ca. 150.000 Krankenakten psychiatrischer Einrichtungen des heutigen Landes Niedersachsens im Niedersächsischen Landesarchiv -Hauptstaatsarchiv Hannover- und im Stadtarchiv Hannover kann diesen Fragen im Rahmen des Projekts „Psychiatrische Versorgungsnetzwerke" erstmals systematisch nachgegangen werden. Die institutionelle Versorgung von psychisch kranken Menschen wird dabei als „dynamisches Praxisfeld" [5] begriffen. Dieses Praxisfeld konstituiert sich aus dem Zusammenwirken verschiedener Einrichtungen der psychiatrischen Versorgung und muss sich in spezifischer Weise zu wissenschaftlichen und gesellschaftspolitischen Entwicklungen verhalten. [6] Dementsprechend kann auch die Art, wie Ärzte Patienten wahrnehmen, nicht von der sozialen Einbettung der Kranken getrennt werden: Die gegenseitige Wahrnehmung von Arzt und Patient hat Auswirkungen auf das psychiatrische Handeln. [7]

Damit rückt die Frage in den Fokus, wie sich Wahrnehmungsmuster in der Psychiatrie im Kontext ihrer Rahmenbedingungen generieren und verändern. Dies betrifft sowohl Handlungsoptionen der Mediziner in psychiatrischen Einrichtungen und ihre Interaktion mit weiteren Akteuren im psychiatrischen Feld wie z. B. niedergelassenen Nervenärzten, Fürsorgebehörden und Altersheimen, als auch die gesundheitspolitischen Rahmenbedingungen einer Versorgungsregion und die Art der Inanspruchnahme dieser Versorgung durch Einzelpersonen und ihre Angehörigen.

Anhand der Überlieferung von Kranken- und Sachaktenbeständen im Hauptstaatsarchiv Hannover und im Stadtarchiv Hannover lässt sich ein breites und heterogenes Spektrum psychiatrischer Institutionen vergleichend untersuchen. Hierzu gehören „klassische" Heil- und Pflegeanstalten (Wunstorf, Hildesheim) ebenso wie Privatkliniken (Klinikum Wahrendorff), Nervenheilstätten (Tiefenbrunn/Rasemühle), Psychiatrien mit Universitätsanbindung (Göttingen) und „Nervenkliniken" zur Kurzzeitbehandlung (Langenhagen). Im Interesse der Effektivität der Aufbereitung dieses äußerst umfangreichen Quellenkorpus konnte das Niedersächsische Landesarchiv für eine enge Kooperation mit dem Institut gewonnen werden.

Auf der Basis von Aktenstichproben soll das Vor- und Nachfeld institutioneller psychiatrischer Behandlung erschlossen werden, um das Aufnahme- und Überweisungsverhalten in die verschiedenen Einrichtungen der Psychiatrie im Raum Hannover und Südniedersachsen in Abhängigkeit vom sozialen Hintergrund von Menschen in psychiatrischer Behandlung nachzuvollziehen. Darüber hinaus soll die Untersuchung spezifischer Patientengruppen Aufschluss darüber geben, inwiefern sich in Sonderbereichen psychiatrischen Handelns Transformationen und Kontinuitäten im Umgang mit deviantem Verhalten feststellen lassen. Die Behandlung von alkoholabhängigen Patienten, von Menschen mit der Diagnose „Psychopathie" sowie die Zwangsunterbringung von „asozialen" Tuberkulosekranken wird so im Projekt daraufhin befragt, wie sich die Rolle der Psychiatrie im Kontext von Sozialdisziplinierung und Toleranz gestaltete. Damit wird auch die Funktion von Kliniken mit besonderen Versorgungsaufträgen und deren Vernetzung in der Region untersucht. Sowohl die diagnosespezifische als auch die diagnoseunspezifische Stichprobe sollen der Überprüfung von Bedeutung, Anwendung und Entwicklung spezifischer Therapieangebote (Elektrokrampftherapie, Insulin- und Cardiazolkrampftherapien, Psychotherapie, Pharmakotherapie) und deren Anwendung in Bezug auf bestimmte Patientengruppen dienen.

Zur Aufnahme und Verwaltung der Daten aus den Krankenakten ist eine Datenbank entwickelt worden, in der mehr als 60 Kriterien erfasst werden. Der Untersuchungszeitraum des Projekts beginnt mit der 1924 verabschiedeten Reichsverordnung über die Fürsorgepflicht, welche die Angehörigen und Gemeinden von Unterbringungskosten entlastete, die „Tore der Anstalten" öffnete[8] und damit auch die Versorgung in der damaligen Provinz Hannover veränderte. Das Ende des Untersuchungszeitraums ergibt sich aus der Bekanntgabe eines umfangreichen Generalsanierungs- und Ausbauplans für die Niedersächsischen Landeskrankenhäuser im Jahr 1968 [9], die eine Neustrukturierung der Versorgungslandschaft in Niedersachsen unter dem Eindruck der bundesweit beginnenden Psychiatriereform zur Folge hatte. Damit können Veränderungen der Psychiatrie in Abhängigkeit von der medizinischen und politischen Entwicklung analysiert und auch ergänzende Erkenntnisse zur NS-Psychiatrie in Niedersachsen gewonnen werden. Der Schwerpunkt des Projekts liegt jedoch in der Untersuchung der psychiatrischen Versorgung in der frühen Bundesrepublik, da diese bisher nur wenig erforscht ist [10].

Im Gegensatz zur isolierten Betrachtung einer einzelnen Versorgungseinrichtung lässt sich mit diesem konzeptionellen Vorgehen das Zusammenwirken verschiedener Institutionen einer Versorgungsregion unter sowohl zeitlich als auch räumlich vergleichender Perspektive klären. So lassen sich Veränderungen der sozialen Faktoren, der diagnostischen und der therapeutischen Strategien der psychiatrischen Behandlung vor, während und nach einer Aufnahme in einer psychiatrische Einrichtung für das Patient-Arzt-Verhältnis vergleichend historisch aufarbeiten.

Literatur

[1] Grundlegend u. a.: Foucault, M.: Wahnsinn und Gesellschaft. Eine Geschichte des Wahns im Zeitalter der Vernunft. Frankfurt a. M.: Suhrkamp; 1991 [1961[1]]; Dörner, Klaus: Bürger und Irre. Zur Sozialgeschichte und Wissenschaftssoziologie der Psychiatrie. Hamburg: Europäische Verlags-Anstalt; 1995 [1969[1]].

[2] Hess, V./Majerus, B.: Writing the history of psychiatry in the 20th century. In: History of Psychiatry 2011 (22): 139-145.

[3] Vgl. u. a. die Einzelbeiträge in: Brändli, S./Lüthi, B./Spuhler, G. (Hg.): Zum Fall machen, zum Fall werden. Wissensproduktion und Erfahrung in Medizin und Psychiatrie des 19. und 20. Jahrhunderts. Frankfurt a. M.: Campus; 2009; Osten, P. (Hg.): Patientendokumente. Krankheit in Selbstzeugnissen. Stuttgart: Steiner; 2010; Meier, M./Bernet, B./Dubach, R./Germann, U.: Zwang zur Ordnung. Psychiatrie im Kanton Zürich 1870-1970. Zürich: Chronos; 2007. Fuchs, P./Rotzoll, M./Müller, U./Richter, P./Hohendorf, G.: „Das Vergessen der Vernichtung ist Teil der Vernichtung selbst". Lebensgeschichten von Opfern der nationalsozialistischen „Euthanasie". Göttingen: Wallstein; 2008.

[4] Für Deutschland im 19. Jh.: Braun, S.: Heilung mit Defekt. Psychiatrische Praxis in den Anstalten Hofheim und Siegburg 1820-1878. Göttingen: Vandenhoeck und Ruprecht; 2009; Anregende Forschungsergebnisse für andere Länder: Vijselaar, J.: Out an In. The Family and the Asylum. Patterns of Admission and Discharge in Three Dutch Psychiatric Hospitals 1890-1950. In: Gijswijt-Hofstra, M./Oosterhuis, H./Vijselaar, J./Freeman, H. (Hg.): Psychiatric Cultures Compared. Psychiatry and Mental Health Care in the Twentieth Century. Comparisons and Approaches. Amsterdam: Amsterdam University Press; 2009; S. 277-294; Prestwich, P. E.: Family strategies and medical power. ‚Voluntary' committal in a Parisian Asylum 1876-1914. In: Porter, R./Wright, D. (Hg.): The confinement of the insane. International perspectives 1800-1965. Cambridge: Cambridge University Press; 2003; S. 79-99; Suzuki, A.: Madness at home. The psychiatrist, the patient and the family in England 1820-1860. Berkeley u. a.: University of California Press; 2006.

[5] Tanner, Jakob: Ordnungsstörungen. Konjunkturen und Zäsuren in der Geschichte der Psychiatrie. In: Meier, M./Bernet, B./Dubach, R./Germann, U.: Zwang zur Ordnung. Psychiatrie im Kanton Zürich 1870-1970. Zürich: Chronos; 2007: 301.

[6] Meier, M./Bernet, B./Dubach, R./Germann, U.: Zwang zur Ordnung. Psychiatrie im Kanton Zürich 1870-1970. Zürich: Chronos; 2007; 79; Eghigian, G.: Deinstitutionalizing the history of contemporary psychiatry. In: History of Psychiatry 2011 (22): 203-204; Henckes, N.: Reforming psychiatric institutions in the mid-twentieth century: a framework for analysis. In: History of Psychiatry 2011 (22): 164-181.

[7] Grundlegend für die Analyse des Arzt-Patienten-Verhältnisses in der Medizingeschichte: Porter, R.: The patient's view. Doing medical history from below. In: Theory and Society 1985 (14): 175-198.

[8] Brink, C.: Grenzen der Anstalt. Psychiatrie und Gesellschaft in Deutschland 1860-1980. Göttingen: Wallstein; 2010: 210.

[9] Berger, E.: Die Würde des Menschen ist unantastbar. 200 Jahre Psychiatriegeschichte im ehemaligen Königreich Hannover am Beispiel des Niedersächsischen Landeskrankenhauses Osnabrück. Bramsche: Rasch; 1999: 310.

[10] Forschungen zu diesem Themenbereich: Kersting, F.-W. (Hg.): Psychiatriereform als Gesellschaftsreform. Die Hypothek des National-

sozialismus und der Aufbruch der sechziger Jahre. Paderborn: Schöningh; 2003; Kersting, F.-W.: Abschied von der „totalen Institution"? Die westdeutsche Anstaltspsychiatrie zwischen Nationalsozialismus und den Siebzigerjahren. In: Archiv für Sozialgeschichte 2004 (44), 267-292; Brink, C.: Grenzen der Anstalt. Psychiatrie und Gesellschaft in Deutschland 1860-1980. Göttingen: Wallstein; 2010: 360-493. Zu Studien zu einzelnen Kliniken siehe u. a.: Hanrath, S.: Zwischen „Euthanasie" und Psychiatriereform. Anstaltspsychiatrie in Westfalen und Brandenburg (1945-1962). Paderborn: Schöningh, 2002; Engelbracht, G.: Von der Nervenklinik zum Zentralkrankenhaus Bremen-Ost. Bremen: Edition Temmen; 2004; Zur Geschichte der Psychopharmaka in der Bundesrepublik s. auch: Balz, V.: Zwischen Wirkung und Erfahrung - eine Geschichte der Psychopharmaka. Neuroleptika in der Bundesrepublik Deutschland, 1950-1980. Bielefeld: Transcript; 2010.

■ Projektleitung: Projektleitung: Lohff, Brigitte (Prof. Dr. rer. nat.); Mitarbeiter: Wolters, Christine (Dr. rer. biol. hum., MA), Beyer, Christof (Dr. phil.); Doktorandengruppe: Sabrina Ertmer; Katharina Skeries; Miryia Kontra; Sylvia Eisel; Rieke Voges; Peter Ansari (Dipl.-Biol.); Kooperationspartner: Kappelhoff, Bernd (Dr. phil.), Niedersächsisches Landesarchiv; Förderung: PRO*Niedersachsen (in Begutachtung)

Weitere Forschungsprojekte

Aktualisierung und Vertiefung der Empfehlungen zur Antragstellung und Begutachtung klinischer Studien durch Ethik-Kommissionen (AVEEK)

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Mitarbeiter: Mertz, Marcel (MA), Hoppe, Nils (Dr. jur.); Kooperationspartner: Raspe, Herner (Prof. Dr.), Universität zu Lübeck, Taupitz, Jochen (Prof. Dr.), Universität Mannheim; Förderung: BMBF

Behinderung als gesellschaftliche Herausforderung. Die Integration von gliedmaßenamputierten Kriegsversehrten und deren Einfluss auf die Akzeptanz von Behinderung in der Nachkriegszeit und der frühen Bundesrepublik

■ Projektleitung: Wolters, Christine (Dr. rer. biol. hum., MA); Mitarbeiter: Lohff, Brigitte (Prof. Dr. rer. nat.); Lisa Schulz (FWJ); Förderung: HiLF MHH

Ethics Guide (Methods for a systematic integration of disease-specific ethical issues in clinical practice guidelines)

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Mitarbeiter: Schmidhuber, Martina (Dr. phil.), Mertz, Marcel (MA), Knüppel, Hannes (MPH); Kooperationspartner: AWMF, AZQ; Förderung: DFG

Internationale, interdisziplinäre Klauswurwoche für Nachwuchwissenschaftler zu „Public Health Ethics". Scientific methods, foudnational concepts, and case analyses"

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Mitarbeiter: Hirschberg, Irene (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Marckmann, Georg (Prof. Dr. med., MPH), Ludwig-Maximilians-Universität München; Förderung: BMBF

Work Package in OPEN (Overcome Failure to Publish Negative Findings)

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Mitarbeiter: Littmann, Jasper (MPH); Kooperationspartner: Antes, G. (Dr.), Freiburg; Förderung: EU/FP7

Forschungsethik und Public Health Ethik

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Mitarbeiter: Neitzke, Gerald (Dr. med.), Hirschberg, Irene (Dr. med., MPH), Knüppel, Hannes (MPH), Schmidhuber, Martina (Dr. phil.), Mertz, Marcel (MA), Hoppe, Nils (Dr.); 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)

Geschichte der Medizinischen Hochschule Hannover

■ Projektleitung: Lohff, Brigitte (Prof. Dr. rer. nat.); Mitarbeiter: Wolters, Christine (Dr. rer. biol. hum., MA); Tino Schaft (BA); Andreas Siegwarth (Hochschularchiv): Doktorandengruppe Alina Schröder; Frauke Agena

Geschichte des Öffentlichen Gesundheitswesens

■ Projektleitung: Stöckel, Sigrid (Dr. phil., MPH); Mitarbeiter: Lohff, Brigitte (Prof. Dr. rer. nat.), Hirschberg, Irene (Dr. med., MPH) Kooperationspartner: Humboldt Universität Berlin, Arbeitsschwerpunkt Zeitgeschichte der Medizin; Institut für Sozialmedizin der Medizinischen Universität Wien; Kooperationspartner: Humboldt Universität Berlin, Arbeitsschwerpunkt Zeitgeschichte der Medizin

Klinische Ethik und Ethikberatung

■ Projektleitung: Neitzke, Gerald (Dr. med.); Mitarbeiter: Hirschberg, Irene (Dr. med., MPH), Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Kooperationspartner: European Clinical Ethics Network (ECEN), National Institutes of Health (NIH),

Vorgeschichte zur Medizin im Nationalsozialismus und der Auswirkungen bis in die 1960er Jahre

■ Projektleitung: Lohff, Brigitte (Prof. Dr. rer. nat.); Mitarbeiter: Stöckel, Sigrid (Dr. phil., MPH), Wolters, Christine (Dr. rer. biol. hum., MA), Christof Beyer (Dr. phil.); Doktorandengruppe: Claudia Kintrup; Romy Neumeister

Originalpublikationen

Buyx AM, Strech D, Schmidt H. Zur Ethik einer Vorsorge durch (direct-to-consumer) individuelle Genanalysen und Ganzkörper-MRTs. Erläuterung und Diskussion der Empfehlungen des Nuffield Council on Bioethics. Zeitschrift fur Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen; 2012;106(1):29-39

Marckmann G, Strech D. Datentransparenz - ein ethischer Imperativ? Eine Problemskizze. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes; 2011;105(3):207-213

Sofaer N, Strech D. The Need for Systematic Reviews of Reasons. Bioethics; 2011;DOI: 10.1111/j.1467-8519.2011.01858.x.

Sofaer N, Strech D. Reasons Why Post-Trial Access to Trial Drugs Should, or Need not be Ensured to Research Participants: A Systematic Review. Public Health Ethics; 2011;4(2):160-184

Strech D. Normative arguments and new solutions for the unbiased registration and publication of clinical trials. J Clin Epidemiol; 2012;65(3):276-281

Strech D. Ethical principles for physician rating sites. J Med Internet Res; 2011;13(4):e113

Strech D, Reimann S. Deutschsprachige Arztbewertungsportale. Gesundheitswesen; 2011;DOI: 10.1055/s-0031-1297254

Strech D, Schildmann J. Quality of ethical guidelines and ethical content in clinical guidelines: the example of end-of-life decision-making. J Med Ethics; 2011;37(7):390-396

Strech D, Sofaer N. How to write a systematic review of reasons. J Med Ethics; 2012;38(2):121-126

Strech D, Soltmann B, Weikert B, Bauer M, Pfennig A. Quality of reporting of randomized controlled trials of pharmacologic treatment of bipolar disorders: a systematic review. J Clin Psychiatry; 2011;72(9):1214-1221

Übersichtsarbeiten

Schmidhuber M. Über die Aktualität der Frage „Was sind Personen?". ZphF; 2011;65(1):115-125

Schmidhuber Martina. Die Seele. Aktuelle Thesen und Uberlegungen. Philosophische Rundschau; 2011;58(1):35-44

Strech D, Knüppel H. How to evaluate conflict of interest policies. Am J Bioeth; 2011;11(1):37-39

Buchbeiträge, Monografien

Beyer C. Die pfälzische Heil- und Pflegeanstalt Klingenmünster im Nationalsozialismus. In: Arbeitskreis zur Erforschung der Nationalsozialistischen Euthanasie und Zwangssterilisation[Hrsg.]: NS-"Euthanasie" und lokaler Krankenmord in Oldenburg, Klingenmünster und Sachsen: Erinnerungskultur und Betroffenenperspektive; Fachtagung vom 30. Oktober bis 1. November 2009 in der Karl-Jaspers-Klinik in Wehnen bei Oldenburg. 1. Aufl.Münster: Klemm & Oelschläger, 2011. S. 55-70 (Berichte des Arbeitskreises / Arbeitskreis zur Erforschung der Nationalsozialistischen „Euthanasie" und Zwangssterilisation)

Koch K, Strech D. Zur Abgrenzung zwischen Interessenkonflikten, Fehlverhalten und professioneller Integrität. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig KD[Hrsg.]: Interessenkonflikte in der Medizin. Berlin [u.a.]: Springer Medizin, 2011. S. 81-88

Lisner W. Fleckfieber. Fachöffentliche Kommunikation über medizinische Praxis und Forschung im Nationalsozialismus. In: Łukomskiego Grzegorza, Kucharskiego Gerarda[Hrsg.]: Medicine at the Service of the System of Extermination of People in the Third Reich and in German-Occupied Poland. Poznań-Gniezno: Publ. House of the Poznan Society for the Advancement of the Arts and Science, 2011. S. 67-80 (Studia Europaea Gnesnensia, Vol. 5)

Marckmann G, Strech D. Kostensensible Leitlinien als Priorisierungs-Instrument. In: Diederich Adele[Hrsg.]: Priorisierte Medizin: Ausweg oder Sackgasse der Gesundheitsgesellschaft? 1. AuflWiesbaden: Gabler, 2011. S. 75-98 (Health management - advanced strategies in business, research & public communication)

Mertz M. Zur Möglichkeit einer evidenzbasierten Klinischen Ethik. Philosophische Untersuchungen zur Verwendung von Empirie und Evidenz in der (Medizin-)Ethik. München: GRIN Verlag GmbH, 2011.

Neitzke G. Ethische Konflikte im Klinikalltag - Ergebnisse einer empirischen Studie. In: Stutzki R, Ohnsorge K, Reiter-Theil S[Hrsg.]: Ethikkonsultation heute - vom Modell zur Praxis. Münster: Lit-Verl, 2011. S. 59-80 (Ethik in der Praxis/Practical Ethics, Studien; Bd. 25)

Schmidhuber M. Das Fremde als Bereicherung im Prozess personaler Identitätsbildung. In: Gmainer-Pranzl Franz, Schmidhuber Martina[Hrsg.]: Der Anspruch des Fremden als Ressource des Humanen. Frankfurt am Main u.a.: Lang, 2011. S. 77-91 (Salzburger interdisziplinäre Diskurse)

Schmidhuber Martina. Der Prozess personaler Identitätsbildung und die Rolle von Institutionen: eine philosophisch-anthropologische Untersuchung. Wien u.a.: Lit, 2011. (Philosophie)

Strech D. Priorisierung und Rationierung im Gesundheitswesen - Status quo und Perspektiven. In: Hensen Peter[Hrsg.]: Die gesunde Gesellschaft: Sozioökonomische Perspektiven und sozialethische Herausforderungen. 1. Aufl.Wiesbaden: VS, Verl. für Sozialwiss, 2011. S. 51-62

Strech D. Zur Rolle von Werturteilen in der Evidenz-basierten Medizin. In: Kovács László[Hrsg.]: Forschungspraxis Bioethik. OriginalausgFreiburg im Breisgau u.a.: Alber, 2011. S. 201-218 (Lebenswissenschaften im Dialog)

Strech D, Koch K. Internationale Empfehlungen zum Umgang mit Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig KD[Hrsg.]: Interessenkonflikte in der Medizin. Berlin [u.a.]: Springer Medizin, 2011. S. 89-106

Wolters C. Tuberkulose und Menschenversuche im Nationalsozialismus: das Netzwerk hinter den Tbc-Experimenten im Konzentrationslager Sachsenhausen. Stuttgart: Steiner, 2011. (Geschichte und Philosophie der Medizin)

Herausgeberschaften

Albisser Schleger H, Mertz M, Meyer-Zehnder B, Reiter-Theil S[Hrsg.]: Klinische Ethik - METAP: Leitlinie für Entscheidungen am Krankenbett. Berlin u.a.: Springer, 2012.

Gmainer-Pranzl Franz, Schmidhuber Martina[Hrsg.]: Der Anspruch des Fremden als Ressource des Humanen. Frankfurt am Main u.a.: Lang, 2011. (Salzburger interdisziplinäre Diskurse)

Abstracts

2011 wurden 26 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil): Konzept und Ergebnisse einer Evidenz-basierten Ethik der ärztlichen Rationierung.

Promotionen

Neumeister, Romy (Dr. med. dent.): Diskurs über Schizophrenie in der „Münchner Medizinischen Wochenschrift" und der „Medizinischen Welt" in der Weimarer Republik und im Nationalsozialismus.

Opitz, Gitta (Dr. med.): Das Gesundheitsamt Wolfenbüttel in den Jahren 1933 bis 1945.

Spengler, Matthias (Dr. med.): Der Beitrag Rudolf Pichlmayrs an der Entwicklung der Transplantationsmedizin in Deutschland.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Lohff, Brigitte (Prof. Dr. rer. nat.): Wissenschaftlicher Beirat der Reihe „Kultur der Medizin. Geschichte, Theorie und Ethik, Steiner, Stuttgart"; Wissenschaftlicher Beirat der Zeitschrift „Medical Studies. International Journal for History, Philosophy and Ethics of Medicine & Allied Sciences"; Mitglied der Ethik-Kommission der MHH.

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. Ein Schwerpunkt ist die ärztliche Kommunikation zur Verbesserung der Versorgungsqualität und des Therapieverhaltens in allen Altersgruppen.

Mehrere multizentrische, nationale und internationale Projekte befassen vor allem mit psychologischen Aspekten von neuen Behandlungstechnologien (z. B. der „real-time Glukosebestimmung" und des „closed-loop-systems" bei Diabetes) sowie der Entwicklung und Evaluation von Schulungsprogrammen für Patienten mit chronischen Erkrankungen (Adipositas, Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Phenylketonurie, 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 Diabeteszentrum am Kinderkrankenhaus auf der Bult und weiterer pädiatrischer Diabeteszentren 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, evidenzbasiert Standards einer qualifizierten Diabetesversorgung für Kinder und Jugendliche zu definieren und Referenzzentren zu etablieren. Die Koordination der Datensammlung und die Erstellung der Empfehlungen obliegen in Kooperation mit dem Diabeteszentrum am Kinderkrankenhaus auf der Bult der 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 untersucht. Daneben werden die psychischen Belastungen der Familien durch Screeninguntersuchungen zur Diabetesprädiktion bei gesunden Geschwistern betroffener Patienten evaluiert. Ein weiteres Forschungsprojekt „Lebenschancen mit Diabetes" untersucht die Versorgungsqualität und das metabolische sowie psychosoziale Outcome von jungen Erwachsenen mit Diabetes nach dem Wechsel in die internistische Betreuung.

In Bezug auf die Adipositas im Erwachsenenalter werden in Kooperation mit dem Helmholtz Zentrum München - Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt im Rahmen der Forschungsplattform „Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg" (KORA) bevölkerungsbezogene Quer- und Längsschnittsanalysen zur Quantifizierung der Inanspruchnahme gesundheitlicher Versorgung und direkter Krankheitskosten durchgeführt. Ein Schwerpunkt liegt dabei im Bereich der Lebensqualität bei Adipositas und ihren biopsychosozialen Randbedingungen. Ein weiterer Bereich widmet sich medizinpsychologischen Fragen in der Zahnheilkunde mit den Schwerpunkten Prophylaxe, Kinder- und Jugendzahnheilkunde und Fortbildung von zahnärztlichen Prophylaxe-Assistentinnen.

Forschungsprojekte

Psychosozialer Status, Ängste, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verhaltensprobleme von 8- bis 12-jährigen Teilnehmern der TEENDIAB-Studie zur prospektiven Verlaufsbeobachtung der Autoimmunität bei Typ 1 Diabetes

Seit etwa drei Dekaden wird weltweit ein dramatischer Anstieg der Inzidenz des Typ 1 Diabetes beobachtet, wobei vor allem Kinder und Jugendliche betroffen sind. Im Rahmen des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Kompetenznetz Diabetes strebt das „TREPPYD Konsortium" (Translational Research on the Early Pathogenesis and Prevention of Young-onset Diabetes) an, basierend auf einer genauen Kenntnis der pathogenetisch-relevanten Faktoren beim Diabetes im Kindes- und Jugendalter neue diagnostische und therapeutische bzw. präventive Strategien zu entwickeln, um die Inzidenz des Typ 1 Diabetes in Deutschland langfristig zu reduzieren.

Mit der TEENDIAB-Studie - als eines von fünf Teilprojekten des TREPPYD - soll die Identifizierung von Risikofaktoren für die Entwicklung von Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes während der Pubertät ermöglicht werden. Die zugrunde liegende Hypothese ist, dass die genetischen und exogenen Faktoren, welche die Entstehung von Autoimmunität in der Pubertät beeinflussen, sich von den Faktoren unterscheiden, die für das Auftreten von Autoimmunität in der frühen Kindheit verantwortlich sind.

Um diese Hypothese zu testen, werden für die TEENDIAB-Studie über einen Zeitraum von 4 Jahren insgesamt 1500 nicht-diabetische Autoantikörper-negative Kinder im Alter von 8-12 Jahren (TEENS) aus Familien mit mindestens einem erstgradig Verwandten mit Typ 1 Diabetes rekrutiert. Die TEENS sollen bis zum Alter von 18 Jahren hinsichtlich des Auftretens von Autoantikörpern und Diabetes prospektiv untersucht werden. Neben der genauen Charakterisierung der Inselautoimmunität bei betroffenen Jugendlichen werden alle TEENS bezüglich des Vorliegens von Risikogenen für Typ 1 und Typ 2 Diabetes gescreent. Im Verlauf der Studie werden Daten zu Insulinresistenz, Betazellfunktion sowie Wachstum und Gewicht der TEENS erhoben. Darüber hinaus werden der Einfluss der Pubertät durch Bestimmung des Hormonstatus, psychosoziale Faktoren sowie die physische Aktivität und die Ernährung der Jugendlichen untersucht. TEENDIAB soll damit erstmals ein komplexes Bild der Pathogenese des Typ 1 Diabetes in dieser Altersgruppe liefern, dabei Aufschluss über die Ursachen der steigenden Diabetesinzidenz bei Jugendlichen geben und helfen, präventive Strategien zu entwickeln.

Psychologische Fragestellungen und Untersuchungen der TEENDIAB-Studie: Die Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie der MHH ist für die Konzeption der psychologischen Untersuchungen in der TEENDIAB-Studie und die Auswertung der Daten zu den psychischen und physischen Belastungen verantwortlich, die mit den halbjährlich stattfindenden Untersuchungen für die gesunden TEENS verbunden sind. Dabei werden mehrere Ziele verfolgt:

1) die Erfassung der Ängste und psychischen Belastungen durch die wiederholte Auseinandersetzung mit einem erhöhten Diabetesrisiko und den Ergebnissen des genetischen Screenings bei den TEENS;
2) die Erfassung möglicher psychischer Folgen der Untersuchungen bei deren Eltern;
3) die prospektive Erfassung kritischer Lebensereignisse als mögliche Prädiktoren der Inselautoimmunität;
4) die Charakterisierung der Familien, die bereit sind, mit ihrem gesunden Kind an einem genetischen Screening teilzunehmen.

Bei jeder der halbjährlichen Untersuchungen werden dazu sowohl TEENS als auch deren beide Eltern mit einem Inventar zur Erfassung lebensverändernder Ereignisse und - mittels visueller Analogskalen (VAS) - nach ihren Ängsten vor dem Untersuchungsergebnis und vor einer Diabetesmanifestation sowie nach dem wahrgenommenen individuellen Nutzen der Studienteilnahme befragt. Initial und bei jeder jährlichen Hauptuntersuchung bearbeiten die TEENS zusätzlich einen validierten Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HrQoL) (KIDSCREEN-27) und einen Fragebogen zu Stärken und Schwächen (SDQ-D), der Verhaltensprobleme bei Kindern und Jugendlichen erfasst. Die Eltern beantworten jeweils die Proxy-Versionen des KIDSCREEN-27 und des SDQ-D für das teilnehmende Kind sowie ein Screeninginstrument zu Depression und Angststörungenden (PHQ-D). Weiterhin werden zentrale soziodemografische Daten der Kinder und Eltern erfragt.

Im Folgenden wird die Zwischenauswertung der Initialdaten der ersten Kohorte von 213 TEENS im Alter von 8 bis 12 Jahren und deren 184 Eltern, die sich an der bundesweit ausgeschriebenen Studie beteiligen, dargestellt. Die teilnehmenden Kinder sind im Mittel 10,03±1,2 Jahre alt, 48% sind Mädchen und 96,2% deutsche Staatsbürger. Die erstgradigen Angehörigen mit Typ 1 Diabetes sind zu 41% der Vater, zu 35% die Mutter, zu 20% ein Geschwister und zu 4% sind mehrere Familienmitglieder betroffen. 42% der Kinder besuchen die Grundschule, 58% der älteren TEENS ein Gymnasium. Die Eltern sind zu 91% verheiratet, 96% der Mütter und 94% der Väter sind in Deutschland geboren. Der Median des Netto-Familieneinkommens beträgt monatlich €3.000. 32% der Mütter und 47% der Väter weisen einen Universitätsabschluss auf, weitere 57% der Mütter und 42% der Väter eine qualifizierte Berufsausbildung. Verglichen mit entsprechenden bundesweiten Daten zur Situation von Familien beteiligen sich an der TEENDIAB-Studie vermehrt Familien mit höherem Bildungsniveau und stabilerem sozioökonomischen Hintergrund.

Die mittleren Angstwerte sowohl der TEENS wie auch ihrer Mütter und Väter vor dem Ergebnis des genetischen Screening auf der VAS-Skala von 0 bis 10 geben die Müttern mit 1,6±1,9 an, die Väter mit 1,4±1,5 und die Teens mit 2,2±2,0. Die mittlere Angst, dass das Kind Diabetes bekommen könnte, beträgt bei den Müttern 3,1±2,3, bei den Vätern 3,1±2,0 und bei Teens 3,1±2,6. Die Hilfe bei der Angstbewältigung durch das Screening wird von Müttern mit 5,8±3,4 und von Vätern mit 5,7±3,2. auf der Skala von 0 bis 10 eingestuft. Insgesamt zeigt sich damit bei der Aufnahme in die Studie, dass die Angst vor einer weiteren Diabetesdiagnose in diesem mit der Stoffwechselstörung seit Jahren erfahrenen Familien nicht besonders hoch ausgeprägt ist.

Im Screeninginstrument PHQ-D geben 19,9% der Mütter und 16,6% der Väter PHQ-D subklinische Symptome einer Depression an. Hinweise auf eine klinische relevante Depression ergeben sich jedoch nur bei 3,1% der Mütter und 1% der Väter. Bei 6% der Mütter und 4,9% der Väter zeigen sich Hinweise auf eine klinisch relevante Angststörung (ebenfalls PHQ). Verglichen mit Prävalenzschätzungen psychischer Störungen bei chronisch Kranken von 20-30% scheinen die teilnehmenden Eltern trotz einer eigenen Diabeteserkrankung oder in der Familie mehrheitlich psychisch relativ unbelastet zu sein.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL) der TEENS ist verglichen mit bundesweiten Normen des KIDSCREEN-Instruments auf den Subskalen „seelisches Wohlbefinden" (54,2±9,0 vs. 52,4±9,4; p=0,004) und Schule (55,5±9,8 vs. 51,5±9,5; < 0,001) besser und auf der Subskala „körperliches Wohlbefinden" (48,8±6,9 vs. 52,4±8,7; p<0.001) schlechter. Für die Subskalen „Familie/Autonomie" und „Freunde/soziale Integration" ergeben sich keine Unterschiede. Die Eltern der TEENS beschreiben ebenfalls bessere Werte für ihre Kinder auf den Subskalen „Schule" (53,2±8,9 vs. 50,6±9,3; p<0,001) und „Freunde/soziale Integration" (53,0±9,1 vs. 50,5±8,5; p < 0,001) und schlechtere Werte für das „körperliche Wohlbefinden" (49,9±6,7 vs. 51,4±8,8; p=0,001) sowie das „Verhältnis zu den Eltern" (51,4±6,1 vs. 53,4±8,1; p=0,001). Diese Initialdaten zur gesundheits-bezogenen Lebensqualität zeigen, dass die teilnehmenden TEENS verglichen mit bundesweiten Normen psychisch relativ stabil und in der Schule leistungsfähig sind.

Die Stärken, Schwächen und Verhaltensauffälligkeiten von Kindern und Jugendlichen werden mit dem SDQ-D erfasst und die Daten den Kategorien „normal", „grenzwertig" und „auffällig" zugewiesen. Die Verteilung der Kategorien

für die Ausprägung von Verhaltensschwierigkeiten aus Sicht der TEENS ist Abb. 1 zu entnehmen. Die Verteilung des Gesamtscores wird der Verteilung aus der bundesweiten KIGGS-Studie gegenübergestellt. Der Anteil der TEENS, die keine Verhaltensauffälligkeiten benennen, ist hier signifikant höher als in der bundesweit repräsentativen KIGGS-Studie ($p<0{,}001$). Aus Sicht der Eltern ergibt sich dagegen kein signifikanter Unterschied im Anteil der teilnehmenden TEENS gegenüber den Teilnehmern der KIGGS-Studie, die als „normal" eingeordnet werden (83,4% vs. 82.5%; $p=0.13$).

	„normal"	„grenzwertig"	„auffällig"
Emotionale Probleme	85.9%	7.8%	6.4%
Verhaltensprobleme	98%	0.5%	1.5%
Hyperaktivität	82.4%	6.8%	10.7%
Verhaltensprobleme mit Gleichaltrigen	77.6%	17.5%	4.9%
Prosoziales Verhalten	81.9%	12.7%	5.4%
Gesamtproblemwert TEENDIAB	**84.4%**	**10.8%**	**4.8%**
KIGGS* Gesamtproblem-wert (11- 13-jährige)	**78.5%**	**12.5%**	**9%**

Abb. 1: Gegenüberstellung der Selbsteinschätzung der TEENS auf den fünf Skalen des SDQ mit den entsprechenden Ergebnissen der bundesweiten KIGGS-Studie von Ravens-Sieberer et al. (2007)

Schlussfolgerung: Insgesamt stellt sich die erste Kohorte der Familien, die an der TEENDIAB-Studie teilnehmen, als psychisch stabil und sozioökonomisch wenig belastet dar. Die TEENS, die entweder mit Eltern oder mit Geschwistern aufwachsen, die an Typ 1 Diabetes erkrankt sind, scheinen dadurch in ihrem psychischen Wohlbefinden und im Verhalten nicht beeinträchtigt zu sein. Der Studienteilnahme und den Ergebnissen der Screenings sehen die Familien eher gelassen entgegen. Langfristig sollte in der TEENDIAB-Studie jedoch beobachtet werden, ob und welche Effekte die wiederholten Untersuchungen und Auseinandersetzungen mit dem erhöhten genetischen Diabetesrisiko bei diesen gesunden TEENS insgesamt haben. Auch sollten im Einzelfall psychologische Hilfen angeboten werden, wenn es zu deutlichen emotionalen Belastungen kommt.

■ Projektleitung: Ziegler, Anette (Prof. Dr. med.), Klinikum rechts der Isar, Forschergruppe Diabetes der Technischen Universität München (www.kompetenznetz-diabetes-mellitus.net); Psychologische Untersuchungen: Lange, Karin (Prof. Dr. rer. nat.), Wehner, Christiane (cand. med.), Hillebrand, Katrin (Dipl.-Biol.), MHH, Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie; Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (2008-2020)

Weitere Forschungsprojekte

Fit für ein besonderes Leben: Modulares Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche sowie deren Familien (ModuS)

■ Projektleitung: Szczepanski, Rüdiger (Dr.), Kinderhospital Osnabrück, Lange, Karin (Prof. Dr.), Ernst, Gundula (Dr.), MHH, Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie; Kooperationspartner: Diverse Universitätskinderkliniken und pädiatrische Zentren bundesweit; Förderung: Bundesministerium für Gesundheit

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 Lehreinheit 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 Lehreinheit Medizinische Psychologie; pädiatrische 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 Lehreinheit Medizinische Psychologie, als Mitglied im Steering Commitee; Kooperationspartner: Projektmitarbeiterin: Michels, Ann-Doreen (cand. med.), MHH, Forschungs- und Lehreinheit 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 Lehreinheit Medizinische Psychologie; Kooperationspartner: Projektmitarbeiter: Remus, Kerstin, Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover; 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 Lehreinheit Medizinische Psychologie, Ziegler, Claudia (Dipl.-Psych.), Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover, und MHH, Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie; Förderung: Krankenkassen

„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 Lehreinheit Medizinische Psychologie; Lange, Karin (Prof. Dr.), MHH, Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie; Förderung: DDG und Aventis Foundation

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 Lehreinheit Medizinische Psychologie; Lange, Karin (Prof. Dr.), MHH, Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie; Kooperationspartner: Kooperationspartner: Danne, Thomas (Prof. Dr.), Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover; Förderung: Menarini-Projektförderung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft

Lebenschancen mit Typ 1 Diabetes 2011/2012. Psychosozialer und metabolischer Status von jungen Erwachsenen mit Typ 1 Diabetes

■ Projektleitung: Lange, Karin (Prof. Dr.), MHH, Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie; Kooperationspartner: Christliches Krankenhaus Quakenbrück; Förderung: Deutsche Diabetes Gesellschaft und Novo Nordisk Pharma Deutschland

Implementierung und Qualitätssicherung des Schulungs- und Behandlungsprogramms „Diabetes & Verhalten"

■ Projektleitung: Brinkmeier, Ulrich (PD Dr.), MHH, Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie; Förderung: Roche Diagnostics

Analyse und Optimierung der Proohylaxeorientierung niedergelassener Zahnärzte in Deutschland

■ Projektleitung: Schneller, Thomas (Dr.), MHH, Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie; Kooperationspartner: Walter, Ulla (Prof. Dr.) und Hussein, Rugzan Jameel (MPH), MHH, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung; Förderung: Zahnärztekammer Niedersachsen (ZKN) und Kassenärztliche Vereinigung Bremen

Erfassung der Zufriedenheit von chronisch kranken Menschen mit der medizinischen Versorgung: Eine Befragung von Selbsthilfegruppen

■ Projektleitung: Ernst, Gundula (Dr.), MHH, Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie; Förderung: Pfi zer Deutschland GmbH

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 Lehreinheit 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.) und Döring, Angela, Helmholtz Zentrum München, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Institut für Epidemiologie II (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 Lehreinheit 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 (KORA-Projektvereinbarung Nr. 75/09)

Originalpublikationen

Heidelberg DA, Holle R, Lacruz ME, Ladwig KH, von Lengerke T. Do diabetes and depressed mood affect associations between obesity and quality of life in postmenopause? Results of the KORA-F3 Augsburg population study. Health Qual Life Outcomes; 2011;9(1):97

Kulzer B, Albus C, Herpertz S, Kruse J, Lange K, Lederbogen F, Petrak F. Psychosoziales und Diabetes mellitus. Diabetologie und Stoffwechsel; 2011;6:143-149

Lange K, Kleine T, Danne T, im Namen der AG Diabetesschulung für Eltern. Initialschulung für Eltern von Kindern mit Diabetes: Aufwand und Effekte bei Kindern und Eltern. Dtsch Med Wochenschr; 2011;136(21):1106-1110

Neu A, Beyer P, Bürger-Büsing J, Danne T, Etspüler J, Heidtmann B, Holl R W, Karges B, Kiess W, Knerr I, Kordonouri O, Lange K, Lepler R, Marg W, Näke A, Petersen M, Podeswik A, Stachow R, von Sengbusch S, Wagner V, Ziegler R, Holterhus P M. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Diabetologie und Stoffwechsel; 2011;6:159,169

Szczepanski R, Ernst G. KomPaS und ModuS - Wie entwickelt sich die Patientenschulung weiter? Päd Allergol; 2011;14(3):17-20

von Lengerke T, Kursch A, Lange K, APG-Lehrteam MHH. Das Gesprächsführungspraktikum im 2. Studienjahr des Modellstudiengangs HannibaL: eine Evaluation mittels Selbsteinschätzung der Studierenden. GMS Z Med Ausbild; 2011;28(4):DOC54

Winter J, Schneller T. Wissenstand der Eltern über die Möglichkeiten der Kariesprophylaxe. Zahnaerztl Gesundheitsdienst; 2011;41:8-9

Übersichtsarbeiten

von Lengerke T, Krauth C. Economic costs of adult obesity: A review of recent European studies with a focus on subgroup-specific costs. Maturitas; 2011;69(3):220-229

von Lengerke T, Stehr MD. Sind adipöse Erwachsene in ihrer psychischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingeschränkt? Eine systematische Übersicht neuerer Studien. Adipositas; 2011;5(1):30-36

Buchbeiträge, Monografien

Hürter P, von Schütz W, Lange K. Kinder und Jugendliche mit Diabetes Medizinischer und psychologischer Ratgeber für Eltern. Berlin: Springer, 2012. (1-384)

Stehr MD. Machen Freunde das Leben leichter? Eine Analyse des KORA-Surveys F3 zu sozialen Beziehungen, Übergewicht und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Saarbrücken: Südwestdeutscher Verlag für Hochschulschriften, 2011.

Tewes V. Die Angst des Herzpatienten: Ängste und Angstverarbeitung bei Herzpatienten. Bergisch Gladbach: EHP, 2011. (1-178)

Abstracts

2011 wurden 30 Abstracts publiziert.

Promotionen

Gocz, Alena-Rebekka (Dr. med.): Versorgungssituation von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes in Deutschland: Ergebnisse einer bundesweiten Umfrage zum Jahr 2008.

Stehr, Mareike Dorina (Dr. rer. biol. hum.): Soziale Beziehungen, Übergewicht und gesundheitsbezogene Lebensqualität: eine Analyse des F3-Surveys der Kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg.

Tretekow, David (Dr. med.): Psychosoziale Gruppenangebote für Eltern sehr kleiner Frühgeborener: welche Eltern werden erreicht, was motiviert zur Teilnahme, was ist hilfreich?

Zeck, Markus, Feth Jan (Dr. med. dent.): Zahnmedizinische Versorgung und Betreuung von älteren Menschen in Senioreneinrichtungen im Großraum Hannover.

Ziegler, Claudia (Dr. rer. biol. hum.): Adipositasprävention im Vorschulalter: Wirksamkeit einer Maßnahme zur Adipositasprävention auf den BMI - SDS, die motorische Leistungsfähigkeit und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von 827 Vorschulkindern; eine randomisierte, kontrollierte Längsschnittstudie.

Wissenschaftspreise

Lange, Karin (Prof. Dr.): Projektförderpreis der Deutschen Diabetes Stiftung „Sozioökonomische und gesundheitliche Situation sowie deren Determinanten bei jungen Erwachsenen mit Typ 1 Diabetes in Deutschland".

Szczpanski, Rüdiger (Dr.), Lange, Karin (Prof. Dr.), Staab, Doris (PD Dr.), Thyen, Ute (Prof. Dr.): Niedersächsischer Gesundheitspreis „Fit für ein besonderes Leben: Modulares Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche sowie deren Familien (ModuS)".

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Lange, Karin (Prof. Dr.): Mitglied der (S3) Leitlinienkommission „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter" der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und Mitglied der (S3) Leitlinienkommission „Psychosoziales und Diabetes mellitus" der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG); Gewähltes Mitglied der Bundesdeligiertenversammlung von DiabetesDE (www.diabetesde.org); Mitglied im Sterring Commitee der Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes (weltweite Studie zur Versorgungsqualität in der pädiatrischen Diabetologie); 2. Vorsitzende in der AG Pädiatrische Diabetologie und der AG Diabetes & Psychologie der DDG; Beiratsmitglied in der AG Diabetologe DDG und der AG Diabetes & Technologie der DDG; Vorsitzender des Ausschuss Fachpsychologe Diabetes DDG und Leiter des des Ausbildungsgangs zum Psychodiabetologen RLP; Vorstand im Kompetenznetz Patientenschulung im Kindes- und Jugendalter (KonpaS).

von Lengerke, Thomas (PD Dr.): Sprecher des Arbeitskreises „Sozialpsychologische Aspekte von Gesundheit und Krankheit" der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Psychologie (DGMP); Mitglied des Vorstands und Sprecher der Arbeitsgruppe „Psychosoziale Einflüsse auf die Gesundheit" der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Soziologie (DGMS); Editorial Board Mitglied von GMS Psycho-Social-Medicine; Subkoordinator des Wissenschaftlichen Netzwerks "Utilization of health-related services in Germany - theoretical approaches, methods and empirical results in medical sociology" (NWIN, Leitung: Janßen, Christian, Prof. Dr., Hochschule München, Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft, Förderkennzeichen: JA 1849/1-1); Mitglied des Arbeitspakets „Arzt als Kommunikator" des Nationalen Kompetenzbasierten Lernzielkatalogs Medizin (NKLM).

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 Forschungsthema der Medizinischen Soziologie ist die Rolle sozialer Faktoren bei Ausbruch und Verlauf von Krankheiten. Der in der Medizinischen Soziologie verankerte „Forschungsverbund Familiengesundheit" führt Evaluationsstudien zur Effektivität von Vorsorge- und Rehabilitationsmaßnahmen durch und betreibt Grundlagenforschung zur Mutter- und Kindergesundheit.

Im Rahmen des Themenschwerpunktes „Soziale Faktoren bei Ausbruch und Verlauf von Krankheiten" werden seit Ende der 1990er Jahre unter Verwendung von Krankenkassendaten die Auswirkungen sozialstruktureller Merkmale auf chronische Krankheiten 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 Wirkungsrichtung. 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 geförderte Verlaufsstudie erweitert wird.

Neben sozialstrukturellen Faktoren werden die Auswirkungen chronischer und akuter Belastungen auf Ausbruch und Verlauf von Krankheiten untersucht. Die bisher vorliegenden Arbeiten beziehen sich auf Zusammenhänge zwischen belastenden Ereignissen und Mammakarzinom bzw. Herzinfarkt sowie auf die gesundheitlichen Konsequenzen lebensverändernder Ereignisse 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 Familiengesundheit" werden seit 1996 Evaluationsstudien in mutterspezifischen Vorsorge- und Rehabilitationseinrichtungen durchgeführt. Den Schwerpunkt in den ersten Jahren bildeten Evaluationen der Struktur-, Prozess- und insbesondere der Ergebnisqualität der Einrichtungen. Im Jahr 2011 wurde begonnen, mit Krankenversicherungsdaten der AOK Niedersachsen die bisher auf Befragungsdaten basierenden Evaluationen durch Analysen des Inanspruchnahmeverhaltens zu erweitern. Die Ergebnisse werden zur Optimierung der Versorgungsangebote in der Rehabilitation verwendet. Ab 2004 liegt ein zweiter Fokus auf den wissenschaftlichen Analysen zur Mutter- und Kindergesundheit im Rahmen eines familienmedizinischen Ansatzes.

Parallel zu den beiden Schwerpunkten werden themenbezogen Forschungsmethoden entwickelt, sofern die in einem Projekt benötigten Verfahren nicht vorliegen oder noch 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 vollständig einsatzbereiter Verfahren (Bedford College Coping Inventory- COPI) sowie auf die Neuentwicklung Projekt begleitender Instrumente zur Erfassung des Wissens zu Brustkrebs sowie zu angeborenen Herzfehlern.

Im Jahr 2011 wurde begonnen, die Studien zu gesundheitlichen Ungleichheiten bei Erkrankungen auf die Versorgungsforschung auszuweiten.

Die Medizinische Soziologie ist über forschungsbezogene Kooperationen international vernetzt, insbesondere mit dem Center for Health Equity Studies (CHESS, Stockholm), der Fakultät für Soziologie der Universität Pamplona, der Medizinischen Fakultät der Universität Catanzaro sowie mit der University of Massachusetts in Boston.

Forschungsprojekte

Effizienz von stationären Vorsorge- und Rehabilitationsmaßnahmen für Mütter und Kinder: Analysen mit Daten der AOK Niedersachsen

Hintergrund

Die Wirksamkeit von Mutter-Kind-Maßnahmen ist ein kontroverses Diskussionsthema in der Sozialpolitik. Bisher wurden mehrere Studien durchgeführt, die Verbesserungen in gesundheitsbezogenen Parametern im somatischen Bereich und Reduzierung von Beeinträchtigungen im psychischen Bereich feststellten. Sie basieren jedoch auf subjektiven Einschätzungen der Mütter oder Bewertungen der behandelnden Ärzte, deshalb bleiben alternative Interpretationen offen, und Fragen nach dem geldäquivalenten Nutzen werden nicht beantwortet.

Es liegen bisher keine Informationen darüber vor, ob und inwieweit sich die subjektiven Einschätzungen der Teilnehmerinnen von Mutter-Kind-Maßnahmen in Veränderungen der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen oder in Veränderungen von Erkrankungsrisiken niederschlagen. Die Frage nach der Effizienz von Mutter-Kind-Kuren im Sinne einer Verringerung der Krankheitslast kann erst dann vollständig beantwortet werden, wenn entsprechende Befunde auf der Grundlage von Inanspruchnahmedaten vorliegen.

Fragestellung

Es wird untersucht, ob Mutter-Kind-Maßnahmen in der Folge mit Veränderungen in der Inanspruchnahme medizinischer Dienste und Leistungen einhergehen. Folgende Bereiche werden dabei analysiert:

a) Veränderung stationärer Aufnahmen unter Berücksichtigung potentiell belastungsrelevanter Diagnosen gemäß ICD-10,
b) Verbrauch von Medikamenten, insbesondere Schmerz- und Beruhigungsmitteln, Antidepressiva sowie Medikamenten zur Behandlung von Muskel-Skelett- sowie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen,
c) Veränderungen in der Inanspruchnahme ambulanter ärztlicher Versorgung,
d) Veränderungen in der Inanspruchnahme antragspflichtiger Psychotherapie,
e) Veränderungen in der Zahl der Arbeitsunfähigkeitstage bei berufstätigen Müttern.

Die Analysen werden für die Teilnehmerinnen von Mutter-Kind-Maßnahmen sowie für eine nach mehreren Kriterien parallelisierte Kontrollgruppe durchgeführt. Damit kann die Krankheitslast der Untersuchungsgruppe veranschaulicht werden. Ein Vorher-Nachher-Vergleich ermöglicht eine genauere Betrachtung der Wirksamkeit von Mutter-Kind-Maßnahmen. Zeiträume von einem Jahr vor und nach einer Mutter-Kind-Maßnahme werden in die Vorher-Nachher-Vergleiche einbezogen.

Datenbasis

Grundlage des Forschungsprojektes sind die Routinedaten der AOK Niedersachsen für den Zeitraum 2004-2010. Sie liegen in anonymisierter Form vor. Für die Analysen werden folgende Daten verwendet:

a) ausgewählte Stammdaten (ca. 3,4 Mio. Fälle),
b) Daten zu Versicherungsverläufen (ca. 24 Mio. Episoden),
c) zur Arbeitsunfähigkeit (ca. 8 Mio. Episoden),
d) zu stationären Aufnahmen (ca. 4,5 Mio. Krankenhausaufnahmen),
e) Arzt-Patient-Kontakte (ca. 253 Mio. Fälle),
f) ausgewählte Verschreibungen von Medikamenten (ca. 116 Mio. Verschreibungen),
g) Inanspruchnahme von antragspflichtiger Psychotherapie (ca. 6,3 Mio. Fälle),
h) Inanspruchnahme von ambulanten ärztlichen Leistungen (ca. 1,5 Mio. Fälle).

Nach aufwändigen Plausibilitätsprüfungen wurden Auswertungsdatensätze für die weitere Analyse erstellt. Für die Beantwortung der Fragestellung wurde eine Untersuchungsgruppe von Teilnehmerinnen von Mutter-Kind- und Mütter-Maßnahmen gebildet (14'409 Personen). Väter, die an Vater-Kind-Maßnahmen teilnahmen, wurden aus der weiteren Analyse aufgrund der geringen Fallzahl ausgeschlossen (n=345).

Befunde

Die Altersstruktur der Teilnehmerinnen von Mutter-Kind-Maßnahmen unterscheidet sich erheblich von der Altersstruktur aller versicherten Frauen. So sind die 30-49-Jährigen stark überrepräsentiert (87% aller Frauen der Untersuchungsgruppe vs. 38% aller versicherten Frauen). Auch in der Beschäftigtenstruktur gibt es Unterschiede: 25% der Teilnehmerinnen von Mutter-Kind-Maßnahmen blieben im Untersuchungszeitraum ohne sozialversicherungspflichtiger Beschäftigung. Bei den versicherten Frauen im Alter von 18 bis 60 Jahren waren es 37%.

Aus den oben genannten Unterschieden ergab sich die Notwendigkeit, eine nach Beschäftigtenstruktur, Qualifikation und Alter parallelisierte Kontrollgruppe zu bilden. Diese wurde im Verhältnis 1:3 gebildet und umfasst 43'839 Personen.

Im Folgenden werden erste Ergebnisse aus den Auswertungen der Daten zur Inanspruchnahme von antragspflichtiger Psychotherapie und der Arbeitsunfähigkeitsdaten vorgestellt. Teilauswertungen zu stationären Aufnahmen, zum Verbrauch von verschreibungspflichtigen Medikamenten und zu Arzt-Patient-Kontakten laufen derzeit weiter.

1. Inanspruchnahme von antragspflichtiger Psychotherapie

Bei der Analyse von Psychotherapie-Daten wurde zwischen antragspflichtigen und nicht antragspflichtigen psychotherapeutischen Leistungen unterschieden. Nicht antragspflichtige psychotherapeutische Leistungen können von Haus- oder Fachärzten erbracht werden, die eine Basisqualifikation in der psychosomatischen Grundversorgung von insgesamt 80 Stunden erworben haben (s. §5 der Psychotherapie-Vereinbarung). Zu solchen Maßnahmen gehören bspw. verbale Interventionen bei psychosomatischen Krankheitszuständen.

Im Zeitraum 2004 bis 2010 wurden bei 60% der Teilnehmerinnen von Mutter-Kind-Maßnahmen solche nicht antragspflichtigen psychotherapeutischen Leistungen abgerechnet. Im Vergleich dazu stehen 49% der Frauen aus der parallelisierten Kontrollgruppe, die entsprechende Abrechnungsziffern im gleichen Zeitraum vorweisen.

Bei der antragspflichtigen Psychotherapie werden drei Arten unterschieden: tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie, Verhaltenstherapie und analytische Psychotherapie. Diese wurden in ähnlichem Ausmaß von der Untersuchungs- und der Kontrollgruppe in Anspruch genommen: 44% der Teilnehmerinnen von Mutter-Kind-Kuren und 47% der Frauen aus der Kontrollgruppe nahmen diese Art von Therapie in Anspruch; 48% vs. 44% entfallen auf die Verhaltenstherapie und 1% vs. 2% der Frauen der jeweiligen Gruppe bekamen die analytische Psychotherapie.

Auch bei der Dauer der in Anspruch genommenen Psychotherapie konnten keine großen Unterschiede zwischen der Untersuchungs- und der Kontrollgruppe festgestellt werden: So dauert die Verhaltenstherapie bei den Teilnehmerinnen von Mutter-Kind-Kuren im Mittel 22 Sitzungen und bei Frauen der Kontrollgruppe 21 Sitzungen (Median).

Der Anteil der Frauen aus der Untersuchungsgruppe, die eine antragspflichtige Psychotherapie im Zeitraum 2004-2010 in Anspruch nahmen, beträgt 15% und liegt damit deutlich über dem Anteil der Frauen aus der Kontrollgruppe (6%). Beim Vorher-Nachher-Vergleich in der Untersuchungsgruppe verschwindet dieser Unterschied jedoch: Bei 7% der Teilnehmerinnen von Mutter-Kind-Maßnahmen wurden antragspflichtige psychotherapeutische Behandlungen im Zeitraum vor Beginn der Maßnahme abgerechnet. Im Ausklang der Mutter-Kind-Maßnahme werden weiterführende Therapien empfohlen, die häufig auch eine psychotherapeutische Komponente beinhalten. Bei 8% der Teilnehmerinnen wurden antragspflichtige Psychotherapien erst nach Ende der Mutter-Kind-Maßnahme durchgeführt. Es gilt zu untersuchen, inwiefern solche weiterführenden Therapieempfehlungen weitere Erkrankungsrisiken minimieren können.

2. Arbeitsunfähigkeit

Für die Berechnung der Dauer der Arbeitsunfähigkeit wurden Versicherungszeiträume genutzt, in denen die Teilnehmerinnen der Mutter-Kind-Maßnahmen und die Personen aus der Kontrollgruppe erwerbstätig waren (als „beschäftigt" bei der AOK gemeldet waren). Der Zeitraum der Mutter-Kind-Maßnahme blieb bei den Arbeitsunfähigkeitszeiträumen der Teilnehmerinnen dieser Maßnahmen unberücksichtigt. Außerdem wurden Arbeitsunfähigkeitsperioden von der Dauer 1-3-Tage nicht eingeschlossen, da für diese Zeiträume keine gesetzliche Verpflichtung besteht, ein ärztliches Attest einzuholen. Somit kann die „Dunkelziffer" für die Personen, die 1 bis 3 Tage am Stück fehlen und ihre Abwesenheit dem Arbeitgeber telefonisch oder über andere Kommunikationswege mitteilen, nicht eingeschätzt werden.

Der Anteil der Frauen aus der Untersuchungsgruppe, die im jeweiligen Jahr eine Arbeitsunfähigkeitsperiode aufweisen, schwankt zwischen 35,7% im Jahr 2004 und 49,2% im Jahr 2009 (die Anteilsberechnung basiert nur auf Frauen, die in jeweiligen Zeitraum erwerbstätig waren). Bei Frauen aus der Kontrollgruppe liegen die Werte um 1% bis 7% niedriger - 34,6% aller Frauen der Kontrollgruppe wiesen Arbeitsunfähigkeitsperioden im Jahr 2004 auf vs. 42,8% im Jahr 2009.

Für die Dauer der Arbeitsunfähigkeit konnten ebenfalls Unterschiede zwischen der Untersuchungs- und Kontrollgruppe festgestellt werden. Im Jahr 2004 betrug die durchschnittliche Anzahl der Arbeitsunfähigkeitstage (standardisiert auf ein Jahr) bei den Teilnehmerinnen von Mutter-Kind-Maßnahmen 10,4 Tage, was über dem Niveau von 9,7 Tagen in der Kontrollgruppe im gleichen Zeitraum lag. Die höchste durchschnittliche Anzahl der Arbeitsunfähigkeitstage konnte im Jahr 2009 errechnet werden - 13,9 Tage für die Untersuchungs- vs. 11,3 Tage für die Kontrollgruppe.

Im nächsten Schritt soll überprüft werden, inwiefern sich die Anzahl der Arbeitsunfähigkeitstage vor und nach einer Mutter-Kind-Maßnahme bei den Teilnehmerinnen dieser Maßnahmen unterscheiden.

■ Projektleitung: Geyer, Siegfried (Prof. Dr.); Durchführung: Jaunzeme, Jelena (Dipl.- Soz.-Wiss.); Kooperation/ Förderung: AOK Niedersachsen, Träger des Forschungsverbunds Familienmedizin, Sozialministerium des Landes Niedersachsen; Förderung: AOK Niedersachsen, Träger des Forschungsverbunds Familienmedizin, Sozialministerium des Landes Niedersachsen

Weitere Forschungsprojekte

Wie gehen Eltern von Kindern mit angeborenen Herzfehlern mit der Krankheit ihrer Kinder um?

■ Projektleitung: Geyer, Siegfried (Prof. Dr.), Wessel, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Abteilung Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin der MHH; Förderung: DFG

Die Bedeutung sozialer und psychischer Faktoren beim Verlauf des Mammakarzinoms. Eine Langzeitstudie (10. Jahr)

■ Projektleitung: Geyer, Siegfried (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Neises, Mechthild (Prof. Dr. Dr.), Abt. Psychosomatik der MHH; Frauenklinik der MHH; Frauenklinik der Henriettenstiftung; Frauenklinik des Klinikums Nordstadt; Onkologische Praxen in der Region Hannover; Förderung: DFG (die ersten drei Jahre); LOM der Abteilung

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); Förderung: IDZ, Köln

Forschungsverbund Familienmedizin

■ Projektleitung: Otto, Friederike; Förderung: Träger der Mütter-Kind-Einrichtungen

Belastungen und Ressourcen von Müttern und Vätern

■ Projektleitung: Otto, Friederike; Förderung: Kliniken/ Träger des Forschungsverbunds Familiengesundheit

Originalpublikationen

Arnhold-Kerri S, Otto F, Sperlich S. Zusammenhang zwischen familiären Stressoren, Bewältigungsressourcen von Müttern und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ihrer Kinder. PPmP Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie; 2011;61(9-10):405-411

Geyer S, Schlanstedt-Jahn U. Gibt es soziale Ungleichheiten in der Inanspruchnahme der onkologischen Rehabilitation bei Mammakarzinompatientinnen? Gesundheitswesen; 2012;74(2):71-78

Hervatin R, Sperlich S, Koch-Giesselmann H, Geyer S. Variability and stability of coping in women with breast cancer. Supp Care Cancer;;DOI: 10.1007/s00520-011-1334-2

Löbel A, Geyer S, Grosser U, Wessel A. Knowledge of Congenital Heart Disease of Mothers: Presentation of a Standardized Questionnaire and First Results. Congenit Heart Dis; 2011;6:DOI: 10.1111/j.1747-0803.2011.00591.x

Noeres D, Von Garmissen A, Neises M, Geyer S. Differences in illness-related knowledge of breast cancer patients according to their involvement in self-help groups. J Psychosom Obstet Gynaecol; 2011;32(3):147-153

Sperlich S, Arnhold-Kerri S, Geyer S. Soziale Lebenssituation und Gesundheit von Müttern in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt; 2011;54(6):735-744

Sperlich S, Arnhold-Kerri S, Geyer S. What accounts for depressive symptoms among mothers?: The impact of socioeconomic status, family structure and psychosocial stress. Int J Public Health; 2011;56(4):385-396

Sperlich S, Babitsch B, Hofreuter-Gätgens K. Weiterführende Sozialstrukturmodelle für die gesundheitliche Ungleichheitsforschung - Welche Perspektiven eröffnet der Lebenslagen-Ansatz? Gesundheitswesen; DOI: 10.1055/s-0031-1275712

Sperlich S, Illiger K, Geyer S. Warum rauchen Mütter? Bundesgesundheitsblatt; 2011;54(11):1211-1220

von Lengerke T, Kursch A, Lange K, APG-Lehrteam MHH. Das Gesprächsführungspraktikum im 2. Studienjahr des Modellstudiengangs HannibaL: eine Evaluation mittels Selbsteinschätzung der Studierenden. GMS Z Med Ausbild; 2011;28(4):DOC54

Abstracts

2011 wurden 8 Abstracts publiziert.

Promotionen

Arnhold-Kerri, Sonja (Dr. rer. biol. hum.): Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern im Kontext familiärer Risikofaktoren.

Mollova, Mariya (Dr. med.): Herzinsuffizienz im Kontext der angeborenen Herzfehler: Zusammenhang zwischen objektiven kardialen Funktionsparametern und subjektiver Patientensymptomatik.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Geyer, Siegfried (Prof. Dr.): Mitglied des Vorstands der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Soziologie; Mitglied des Executive Editorial Board der Zeitschrift Social Theory and Health; Mitherausgeber der Zeitschrift International Journal of Public Health; Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Normalverfahren), der Stiftung Deutsche Krebshilfe sowie der Foundation for Scientific Research Belgium; Mitglied des wissenschaftlichen Beirats des „Centro di Ricerca Interdipartmentale sui Sistemi Sanitari e le Politiche di Welfare" der Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro/ Italien.

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 von Planung, Durchfühung, Auswertung, Interpretation und Publikationen 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 wissenschafltichen Fragestellungen in der Biometrie.

Forschungsschwerpunkt des Instituts ist die Methodik klinischer Studien: Im Rahmen der translationalen Forschungsschwerpunkte der Hochschule, im klinischen Studienzentrum HCTC 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 BMBF/ DFG treten jetzt in die Phase der Umsetzung unter biometrischer Begleitung ein. Eine Reihe von klinischen Studien, die im Institut von der ersten Idee an begleitet wurden, haben die Rekrutierung aufgenommen und erste Studien treten in die Auswertungsphase ein.

Obgleich 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 und Subgruppenanalysen von randomisierten klinischen Studien, sind weitere thematische Schwerpunkte.

Das Institut beteiligt sich an der durch das klinische Studienzentrum organisierten Lehre für Prüfärzte, „Study Nurses" und Studienleiter, entwickelt aber auch ein Lehrangebot für die anderen Bereiche der Medizinischen Hochschule, wie z.B. das Qualifikationsprogramm für die Mitarbeiter der MHH, die MTA-Schule und eine biometrische Beteiligung am Masterstudiengang Medizininformatik des Peter L. Reichertz Instituts in Braunschweig.

Weitere Forschungsprojekte

„Dobutamine for NEOnatal CIRCulatory failure defined by novel biomarkers (NEO-CIRC)": Biometrie und Datenmanagement

■ Projektleitung: Frömke, Cornelia (Dr.); Biertz, Frank; Koch, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Dammann, Olaf (Prof.), MHH, Perinatal Neuroepidemiology; Rabe, Heike (PD Dr.), Lead for Research, Brighton and Sussex University Hospitals NHS Trust, GB; Förderung: FP7EU

Eine multizentrische, randomisierte, offene Studie zur Steuerung der Immunsuppression und der antiviralen Therapie durch die zusätzliche Messung Virus- (DMV, ADV, HSV) spezifischer T-Zellen ergänzend zu der Talspiegelbestimmung der IImmunsuppressiva bei pädiatrischer Nierentransplantatempfängern. Eine explorative Studie: Biometrie

■ Projektleitung: Frömke, Cornelia (Dr.); Koch, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Pape, Lars (Prof. Dr.); Ahlenstiel,

Thurid (Dr.), MHH, Klinik für Pädiadrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, MHH; Förderung: IFB-Tx

Prospektive randomisierte Studie zur Analyse der Wirkung von 100% reinem normobarem Sauerstoff zur Behandlung des postoperativen Pneumocephalus nach neurochirugischen Eingriffen in halbsitzender Position: Biometrie

■ Projektleitung: Großhennig, Anika (Dr.), Biertz, Frank; Koch, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Krauss, Jochaim (Prof. Dr.), Hong, Bujung (Dr.), Hermann, Elvis J. (Dr.), Nakamura, Makoto (PD Dr.), MHH, Klinik für Neurochirugie; Förderung: Institut für Biometrie

Versorgung von Demenzpatienten - eine Analyse von Routinedaten: Biometrie

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt; Kooperationspartner: Glaeske, Gerd (Prof. Dr.), Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Abteilung Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung; Förderung: Jackstädt Stiftung

Entwicklung eines medikationsbezogenen Chronic Disease Scores (Med-CDS): Biometrie

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt; Mitarbeiter: Prokein, Jana; Kooperationspartner: Haefeli, Waltter E. (Prof. Dr.), Universität Heidelberg, Abteilung Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie; Förderung: BMBF

A phase II study to evaluate the immunogenicity, safety and tolerability of a seasonal influenza vaccine including H1N1 in immunicompromised adults who have undergone solid organ transplantation and in age-matched healthy volunteers (Fluad TX): Biometrie

■ Projektleitung: Müller-Heine, Annika; Großhennig, Anika (Dr.); Koch, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Wursthorn, Karsten (Dr.); Manns, Michael (Prof. Dr.), MHH, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; Förderung: IFB-Tx, Novartis

Einfluss systemischer Manifestationen und Komorbiditäten auf den klinischen Zustand und Verlauf bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) Teilprojekt 1 des Verbundes COSYCONET: Biometrie und Datenmanagement

■ Projektleitung: Müller-Heine, Annika; Biertz, Frank; Adaskina, Nina; Fischer, Ronald; Koch, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Welte, Tobias (Prof. Dr. med.), MHH, Pneumologie; Vogelmeier, Claus (Prof.), Universität Marburg für das Kompetenznetz ASCONET; Förderung: BMBF

Prospektve mulitzentrische Beobachtungssstudie des Effekts des perioperativen Managements von RAAS-Modulatoren vor elektiven operativen Eingriffen: Evaluation des Managements von ambulanten Medikamenten für die Anästhesie in der perioperativen Phase (EMMAperiop): Biometrie und Datenmanagement

■ Projektleitung: Müller-Heine, Annika, Großhennig, Anika (Dr.), Koch, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Meinders, Antje (Dr.), Theilmeier, Gregor (Prof. Dr.), MHH, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin; Förderung: Institut für Biometrie, DFG Nachwuchsakademie (Frau Dr. Meinders)

Einfluss von Anästhesie- und Analgesieverfahren auf das subjektive Befinden nach elektiver Knietotalendoprohtesenimplantantion - eine randomisierte Pilotstudie: Biometrie

■ Projektleitung: Schneider, Michael (Dr.), Koch, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Przemeck, Michael (PD Dr.), Fey, Barbara, Diakoniekrankenhaus Annastift, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin; Förderung: Institut für Biometrie

Einsatz von Vibrationstraining in der Betriebsfitness: Biometrie

■ Projektleitung: Müller-Heine, Annika, Großhennig, Anika (Dr.), Koch, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.), MHH, Institut für Sportmedizin; Förderung: Institut für Biometrie

Effects of Exercise and Cognitive Behavioural Therapy on Pain Perception and Related Biomediators in Fibromyalgia (A Pilot Study): Biometrie

■ Projektleitung: Framke, Theodor, Koch, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr.), MHH, Klinik für Rehabilitationsmedizin; Förderung: Institut für Biometrie

Randomized, Multi-centre, Phase II Trial to compare the Event-Free Survival of Clofarabine/ Ara-C (ClAraC) of FLAMSA Treatment in Patients with High Risk AML or Advanced MDS scheduled for Allogenic Stem Cell Transplantation: Bioemtrische Betreuung

■ Projektleitung: Großhennig, Anika (Dr.), Framke, Theodor, Koch, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Buchholz, Sabrina (Dr.), MHH, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzellentransplantation; Förderung: IFB-Tx und Genzyme Europe BV

Endothelial function and microinflammation are positively affected by local anti-infective periodontal therapy in children and adults suffering from gingivitis or periodontits after renal transplantation: Biometrie

■ Projektleitung: Framke, Theodor, Koch, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kayser, Daniel (Dr.), Eberhard, Jörg (Prof. Dr.), MHH, Klinik für Nieren -und Hochdruckerkrankungen, Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde; Förderung: IFB-Tx

Compliance von Kindern und Jugendlichen mit Cystischer Fibrose bezüglich unterschiedlicher Feuchtinhalationen: Biometrie

■ Projektleitung: Framke, Theodor, Koch, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Junge, Sibylle (Dr.), MHH, Klinik für Pädriatrische Pneumologie; Förderung: Institut für Biometrie

Statistische und Datenbankauswertungen zur congenitalen Neutropenie: Biometrie

■ Projektleitung: Hoy, Ludwig (Dr.); Kooperationspartner: Zeidler, Cornelia (Dr.), MHH, Pädiadrische Hämatologie und 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: Biometrie und Datenmanagement

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt, Prokein, Jana, Steinmann, Susanne, Mamone, Silke, Kooperationspartner: Sprecher des Kompetenznetzes: Maier, Wolfgang (Prof. Dr.), Uni Bonn, Klinik für Psychatrie und Psychotherapie; Förderung: BMBF

Komorbidität und Multimorbidität in der hausärztlichen Versorgung - Multimorbiditätsmuster in der hausärztlichen Versorgung - eine prospektive Beobachtungsstudie: Biometrie und Datenmanagement

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt, Oey, Anke; Kooperationspartner: van den Bussche, Hendrik (Dr.), UKE Hamburg, Institut für Allgemeinmedizin; Förderung: BMBF

Verbesserung der medizinischen Versorgung multimorbider Patienten mithilfe des Chronic Care Modells - Cluster-randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie: Biometrie

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt, Prokein, Jana, Oey, Anke, Mammone, Silke; Kooperationspartner: Kaduszkiewicz, Hanna (Dr.), UKE Hamburg, Institut für Allgemeinmedizin; Förderung: BMBF

Simvastatin bei leichter kognitiver Störung: Eine randomisierte klinische Studie: Biometrie

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt, Moor, Lilia; Kooperationspartner: Heuser, Isabella (Prof. Dr.), Charité Berlin, Klinik u. Hochschulambulanz f. Psychatrie u. Psychotherapie; Förderung: BMBF

The efficacy of a combination regimen in patients with mild to moderate probable Alzheimer´s disease, eine multizentrische randomisierte klinische Studie: Biometrie

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt; Kooperationspartner: Heuser, Isabella (Prof. Dr.), Charité Berlin, Klinik und Hochschulambulanz für Psychatrie u. Psychotherapie; Förderung: BMBF

Randomisierte multizentrische Doppelblindungsstudie 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 (< 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.), Rieck, Daniela, Zapf, Antonia (Dr.), Koch, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schiffer, Lena (Dr.), Haller, Hermann (Prof. Dr.), MHH, Klinik für Nephrologie; Förderung: BMBF

Nicht-invasive Diagnose der akuten Rejektion bei Nierentransplantatempfängern mittels Massenspektrometrie in Urinproben - eine multizentrische Phase III Diagnose-Studie: Biometrie

■ Projektleitung: Zapf, Antonia (Dr.), Koch, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Gwinner, Wilfried (Prof. Dr.), MHH, Klinik für 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

Neonatal Estimation Of Brain Risk And Identification of Neuroprotectants (NEOBRAIN): Entwicklung electronic data capturing-System, Datamanagement

■ Projektleitung: Biertz, Frank, Hecker, Hartmut (Prof.); Kooperationspartner: Dammann, Olaf (Prof.Dr.) MHH, Perinatale Infektionsepidemiologie; Förderung: Institut für Biometrie

Betreuung zweier EKG-Aufnahmesysteme in der Kardiologie der MHH durch a) Anpassung der bestehenden Software (z.B. Umstellung des Datenformats von SCP Version1.3 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: Lippolt, Peter (Dr.), MHH, Kardiologie; Förderung: Institut für Biometrie

Beratung und Umsetzung eines Wellenerkennungs-Algorithmus für variable Anzahlen von EKG-Kanälen und unterschiedlichen Daten - Qualitäten im Rahmen von klinischen Medikamentenstudien

■ Projektleitung: Fischer, Ronald; Kooperationspartner: Khawaya, A. (Dr.), Biosigna-Institut München; Förderung: Khawaya, A. (Dr.), Biosigna-Institut München

Originalpublikationen

Adaskina N, Biertz F. CRF-Gestaltung, Grenzen und Möglichkeiten der elektronischen CRFs. MDI; 2011;(3)133-137

Agustian PA, Schiffer M, Gwinner W, Schäfer I, Theophile K, Modde F, Bockmeyer CL, Traeder J, Lehmann U, Grosshennig A, Kreipe HH, Bröcker V, Becker JU. Diminished met signaling in podocytes contributes to the development of podocytopenia in transplant glomerulopathy. Am J Pathol; 2011;178(5):2007-2019

Badorrek P, Dick M, Hecker H, Schaumann F, Sousa AR, Murdoch R, Hohlfeld JM, Krug N. Anti-allergic drug testing in an environmental challenge chamber is suitable both in and out of the relevant pollen season. Ann Allergy Asthma Immunol; 2011;106(4):336-341

Barkhausen T, Tschernig T, Rosenstiel P, van Griensven M, Vonberg RP, Dorsch M, Mueller-Heine A, Chalaris A, Scheller J, Rose-John S, Seegert D, Krettek C, Waetzig GH. Selective blockade of interleu-

kin-6 trans-signaling improves survival in a murine polymicrobial sepsis model*. Crit Care Med; 2011;39(6):1407-1413

Bohnhorst B, Lange M, Bartels DB, Bejo L, Hoy L, Peter C. Procalcitonin and valuable clinical symptoms in the early detection of neonatal late-onset bacterial infection. Acta Paediatr; 2012;101(1):19-25

Boozari B, Soudah B, Rifai K, Schneidewind S, Vogel A, Hecker H, Hahn A, Schlue J, Dietrich CF, Bahr MJ, Kubicka S, Manns MP, Gebel M. Grading of hypervascular hepatocellular carcinoma using late phase of contrast enhanced sonography - a prospective study. Dig Liver Dis; 2011;43(6):484-490

Chobanyan-Jürgens K, Fuchs AJ, Tsikas D, Kanzelmeyer N, Das AM, Illsinger S, Vaske B, Jordan J, Lücke T. Increased asymmetric dimethylarginine (ADMA) dimethylaminohydrolase (DDAH) activity in childhood hypercholesterolemia type II. Amino Acids; 2011;DOI: 10.1007/s00726-011-1136-3

Damm F, Heuser M, Morgan M, Wagner K, Görlich K, Grosshennig A, Hamwi I, Thol F, Surdziel E, Fiedler W, Lübbert M, Kanz L, Reuter C, Heil G, Delwel R, Löwenberg B, Valk PJ, Krauter J, Ganser A. Integrative prognostic risk score in acute myeloid leukemia with normal karyotype. Blood; 2011;117(17):4561-4568

Donnerstag F, Ding X, Pape L, Bültmann E, Lücke T, Zajaczek J, Hoy L, Das AM, Lanfermann H, Ehrich J, Hartmann H. Patterns in early diffusion-weighted MRI in children with haemolytic uraemic syndrome and CNS involvement. Eur Radiol; 2012;22(3):506-513

Drebenstedt S, Zapf A, Rödig T, Mausberg R, Ziebolz D. Efficacy of Two Different CHX-Containing Desensitizers: A Controlled Double-Blind Study. Oper Dent; 2012;37(2):161-171

Ewig S, Hecker H, Suttorp N, Marre R, Welte T, CAPNETZ study group. Moxifloxacin monotherapy versus ss-lactam mono- or combination therapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. J Infect; 2011;62(3):218-225

Forstmeier S, Maercker A, Maier W, van den Bussche H, Riedel-Heller S, Kaduszkiewicz H, Pentzek M, Weyerer S, Bickel H, Tebarth F, Luppa M, Wollny A, Wiese B, Wagner M. Motivational reserve: Motivation-related occupational abilities and risk of mild cognitive impairment and Alzheimer disease. Psychol Aging; 2011;DOI: 10.1037/a0025117

Fricke-Zech S, Gruber RM, Dullin C, Zapf A, Kramer FJ, Kubein-Meesenburg D, Hahn W. Measurement of the midpalatal suture width. Angle Orthod; 2012;82(1):145-150

Fuchs A, Wiese B, Altiner A, Wollny A, Pentzek M. Cued Recall and Other Cognitive Tasks to Facilitate Dementia Recognition in Primary Care. J Am Geriatr Soc; 2012;60(1):130-135

Gross S, Trautwein C, Behrens A, Winograd R, Palm S, Lutz HH, Schirin-Sokhan R, Hecker H, Aach T, Tischendorf JJ. Computer-based classification of small colorectal polyps by using narrow-band imaging with optical magnification. Gastrointest Endosc; 2011;74(6):1354-1359

Heeren M, Weissenborn K, Arvanitis D, Bokemeyer M, Goldbecker A, Tountopoulou A, Peschel T, Grosskreutz J, Hecker H, Buchert R, Berding G. Cerebral glucose utilisation in hepatitis C virus infection-associated encephalopathy. J Cereb Blood Flow Metab; 2011;31(11):2199-2208

Hoffmann F, van den Bussche H, Wiese B, Schon G, Koller D, Eisele M, Glaeske G, Scherer M, Kaduszkiewicz H. Impact of geriatric comorbidity and polypharmacy on cholinesterase inhibitors prescribing in dementia. BMC Psychiatry; 2011;11(1):190

Illsinger S, Goken C, Brockmann M, Thiemann I, Bednarczyk J, Schmidt KH, Lücke T, Hoy L, Janzen N, Das AM. Effect of tacrolimus on energy metabolism in human umbilical endothelial cells. Ann Transplant; 2011;16(2):68-75

Illsinger S, Janzen N, Sander S, Bode J, Mallunat L, Thomasmeyer R, Hagebölling F, Schmidt KH, Bednarczyk J, Vaske B, Lücke T, Das AM. Energy metabolism in umbilical endothelial cells from preterm and term neonates. J Perinat Med; 2011;39(5):587-593

Jäger MD, Kaaden S, Emmanouilidis N, Lück R, Beckmann JH, Güner Z, Kespohl H, Glockzin K, Aselmann H, Kaudel CP, Schwarz A, Zapf A, Klempnauer J, Scheumann GF. Effect of incomplete parathyroidectomy preserving entire parathyroid glands on renal graft function. Arch Surg; 2011;146(6):704-710

Javaher P, Stuhrmann M, Wilke C, Frenzel E, Manukjan G, Grosshenig A, Dechend F, Schwaab E, Schmidtke J, Schubert S. Should TSPYL1 mutation screening be included in routine diagnostics of male idiopathic infertility? Fertil Steril; 2012;97(2):402-406

Jessen F, Wiese B, Bickel H, Eifflander-Gorfer S, Fuchs A, Kaduszkiewicz H, Kohler M, Luck T, Mosch E, Pentzek M, Riedel-Heller SG, Wagner M, Weyerer S, Maier W, van den Bussche H, AgeCoDe Study Group. Prediction of dementia in primary care patients. PLoS One; 2011;6(2):e16852

Joka D, Wahl K, Moeller S, Schlue J, Vaske B, Bahr MJ, Manns MP, Schulze-Osthoff K, Bantel H. Prospective biopsy-controlled evaluation of cell death biomarkers for prediction of liver fibrosis and nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology; 2012;55(2):455-464

Kanzelmeyer N, Tsikas D, Chobanyan-Jurgens K, Beckmann B, Vaske B, Illsinger S, Das AM, Lucke T. Asymmetric dimethylarginine in children with homocystinuria or phenylketonuria. Amino Acids; 2011;DOI: 10.1007/s00726-011-0892-4

Khaladj N, Peterss S, Pichlmaier M, Shrestha M, von Wasielewski R, Hoy L, Haverich A, Hagl C. The impact of deep and moderate body temperatures on end-organ function during hypothermic circulatory arrest. Eur J Cardiothorac Surg; 2011;40(6):1492-1499

Khawaja A, Litwin J, Auzinger T, O'Rourke W, Devine T, Furlong A, Lehmann C, Fischer R. Analyzing the Delineation Precision of Hannover ECG System (HES): A Validation Study. Comput Cardiol; 2011;38:617-620

Koch A. Nutzen und Schaden - zwei Seiten derselben Münze? Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes; 2011;105(3):163-170

Koehler M, Kliegel M, Wiese B, Bickel H, Kaduszkiewicz H, van den Bussche H, Eifflaender-Gorfer S, Eisele M, Fuchs A, Koenig HH, Leicht H, Luck T, Maier W, Moesch E, Riedel-Heller S, Tebarth F, Wagner M, Weyerer S, Zimmermann T, Pentzek M, AgeCoDe study group. Malperformance in verbal fluency and delayed recall as cognitive risk factors for impairment in instrumental activities of daily living. Dement Geriatr Cogn Disord; 2011;31(1):81-88

Körner S, Kollewe K, Fahlbusch M, Zapf A, Dengler R, Krampfl K, Petri S. Onset and spreading patterns of upper and lower motor neuron symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve; 2011;43(5):636-642

Kruschinski C, Wiese B, Eberhard J. Einstellungen von Studierenden zur Allgemeinmedizin: Einflüsse von Geschlecht, Blockpraktikum und Gesamtcurriculum. GMS Z Med Ausbild; 2010;28(1):DOC16

Kulik U, Framke T, Grosshennig A, Ceylan A, Bektas H, Klempnauer J, Lehner F. Liver Resection of Colorectal Liver Metastases in Elderly Patients. World J Surg; 2011;35(9):2063-2072

Leicht H, Heinrich S, Heider D, Bachmann C, Bickel H, van den Bussche H, Fuchs A, Luppa M, Maier W, Mösch E, Pentzek M, Rieder-Heller SG, Tebarth F, Werle J, Weyerer S, Wiese B, Zimmermann T, König HH, AgeCoDe study group. Net costs of dementia by disease stage. Acta Psychiatr Scand; 2011;124(5):384-395

Mommsen P, Andruszkow H, Frömke C, Zeckey C, Wagner U, van Griensven M, Frink M, Krettek C, Hildebrand F. Effects of accidental hypothermia on posttraumatic complications and outcome in multiple trauma patients. Injury; 2011;DOI: 10.1016/j.injury.2011.10.013

Mommsen P, Zeckey C, Andruszkow H, Weidemann J, Frömke C, Puljic P, van Griensven M, Frink M, Krettek C, Hildebrand F. Comparison of Different Thoracic Trauma Scoring Systems in Regards to Prediction of Post-Traumatic Complications and Outcome in Blunt Chest Trauma. J Surg Res; 2011;DOI: 10.1016/j.jss.2011.09.018

Papassotiropoulos A, Henke K, Stefanova E, Aerni A, Muller A, Demougin P, Vogler C, Sigmund JC, Gschwind L, Huynh KD, Coluccia D, Mondadori CR, Hanggi J, Buchmann A, Kostic V, Novakovic I, van den Bussche H, Kaduszkiewicz H, Weyerer S, Bickel H, Riedel-Heller S, Pentzek M, Wiese B, Dichgans M, Wagner M, Jessen F, Maier W, de Quervain DJ. A genome-wide survey of human short-term memory. Mol Psychiatry; 2011;16(2):184-192

Redlich K, Khaladj N, Peterss S, Pichlmaier M, Shrestha M, Hoy L, Haverich A, Hagl C. Conventional aortic valve replacement in patients with concomitant coronary artery disease and previous coronary artery bypass grafting in the era of interventional approaches. Eur J Cardiothorac Surg; 2011;40(2):455-462

Reichelt A, Zeckey C, Hildebrand F, Grosshennig A, Shin HO, Galanski M, Keberle M. Imaging of the brain in polytraumatized patients comparing 64-row spiral CT with incremental (sequential) CT. Eur J Radiol; 2012;81(4):789-793

Rödig T, Hirschleb M, Zapf A, Hülsmann M. Comparison of ultrasonic irrigation and RinsEndo for the removal of calcium hydroxide and Ledermix paste from root canals. Int Endod J; 2011;44(12):1155-1161

Schneider N, Engeser P, Behmann M, Kühne F, Wiese B. Spezialisierte ambulante Palliativversorgung: Die Erwartungen von Hausärzten. Schmerz; 2011;25(2):166-173

Schürmann B, Wiese B, Bickel H, Weyerer S, Riedel-Heller SG, Pentzek M, Bachmann C, Williams J, van den Bussche H, Maier W, Jessen F. Association of the Alzheimer's disease clusterin risk allele with plasma clusterin concentration. J Alzheimers Dis; 2011;25(3):421-424

Sczepanek J, Wiese B, Hummers-Pradier E, Kruschinski C. Newly diagnosed incident dizziness of older patients: a follow-up study in primary care. BMC Fam Pract; 2011;12:58

Tank J, Biller H, Heusser K, Holz O, Diedrich A, Framke T, Koch A, Grosshennig A, Koch W, Krug N, Jordan J, Hohlfeld JM. Effect of acute ozone induced airway inflammation on human sympathetic nerve traffic: a randomized, placebo controlled, crossover study. PLoS One; 2011;6(4):e18737

Tryc AB, Alwan G, Bokemeyer M, Goldbecker A, Hecker H, Haubitz M, Weissenborn K. Cerebral metabolic alterations and cognitive dysfunction in chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant; 2011;26(8):2635-2641

van den Bussche H, Kaduszkiewicz H, Koller D, Eisele M, Steinmann S, Glaeske G, Wiese B. Antidementia drug prescription sources and patterns after the diagnosis of dementia in Germany: results of a claims data-based 1-year follow-up. Int Clin Psychopharmacol; 2011;26(4):225-231

van den Bussche H, Wiese B, Koller D, Eisele M, Kaduszkiewicz H, Maier W, Glaeske G, Steinmann S, Wegscheider K, Schon G. Specialist involvement and referral patterns in ambulatory medical care for patients with dementia in Germany: results of a claims data based case-control study. BMC Health Serv Res; 2011;11:148

Vosskuhl K, Negm AA, Framke T, Weismüller T, Manns MP, Wedemeyer H, Plentz RR, Wedemeyer J, Lankisch TO. Measurement of IgG4 in bile: a new approach for the diagnosis of IgG4-associated cholangiopathy. Endoscopy; 2012;44(1):48-52

Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Cakaloglu Y, Degertekin H, Gurel S, Zeuzem S, Zachou K, Bozkaya H, Koch A, Bock T, Dienes HP, Manns MP, HIDIT Study Group. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. N Engl J Med; 2011;364(4):322-331

Weyerer S, Schaufele M, Wiese B, Maier W, Tebarth F, van den Bussche H, Pentzek M, Bickel H, Luppa M, Riedel-Heller SG, for the German AgeCoDe Study group (German Study on Ageing Cognition and Dementia in Primary Care Patients). Current alcohol consumption and its relationship to incident dementia: results from a 3-year follow-up study among primary care attenders aged 75 years and older. Age Ageing; 2011;40(4):456-463

Ziebolz D, Stühmer C, Hornecker E, Zapf A, Mausberg RF, Chenot JF. Oral health in adult patients with congenital coagulation disorders-a case control study. Haemophilia; 2011;17(3):527-531

Buchbeiträge, Monografien

Großhennig Anika. Genetisch-epidemiologische Methoden zur Analyse komplexer kardiovaskulärer Phänotypen. Lübeck: Zentrale Hochschulbibliothek Lübeck, 2011. ()

Hemmelmann C, Ahnert P, Foraita R, Großhennig A, Scherag A, Biebler KE. Biometrische Aspekte der Genomanalyse IV: next generation sequencing data analysis. Aachen: Shaker, 2011. (Biometrie und medizinische Informatik)

Abstracts

2011 wurden 56 Abstracts publiziert.

Bachelor

Weiss, Lilia (B.Sc.): Datenbankentwicklung für die Durchführung der Longitudinalstudie bei Patienten mit Autoimmunhepatitis.

Wissenschaftspreise

Oey, Anke; Prokein, Jana; Steinmann, Susanne; Wiese, Birgitt; Preis: Gustav-Wagner-Posterpreis des DVMD Standardisierung von epidemiologischen Maßzahlen am Beispiel des Kompetenznetzes Demenzen.

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 Biostatics Working Party (BSWP) der European Medicines Agency (EMA), Mitglied im Vorstand des vom BMBF geförderten Kompetenznetzes ASCONET, Mitglied im wissenschaftlichen Beirat des IQWiG, Beisitzer im Präsidium der GMDS.

Wiese, Birgitt: Mitglied des Vorstandes des vom BMBF geförderten Kompetenznetzes Demenzen.

Großhennig, Anika (Dr.): Stellvertretender Sprecher der AG Populationsgenetik und Genomanalyse der IBS-DR.

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

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 MHH 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
- Ambient Assisted Living (AAL) / Assistierende Gesundheitstechnologien
- Medizinisches Data Mining
- Einsatz mobiler Technologien und Anwendungen in der Medizin
- Verarbeitung und Visualisierung medizinischer Bilddaten

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 Fakten- und prozeduralem Wissen. 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. Schwerpunkt ist die Realisierung von E-Learning-Module für die vorklinische und klinische Ausbildung in der Medizin und Zahnmedizin. Im Bereich AAL beschäftigt sich das Institut in einem BMBF-geförderten Projekt u.a. mit dem Aufbau eines interdisziplinären Weiterbildungsangebotes zu den Einsatzmöglichkeiten entsprechender Technologien in der stationären und ambulanten Gesundheits¬versorgung. Pflegekräfte wie auch medizinisch, therapeutisch und sozial tätige Personen erhalten einen qualifizierten Überblick über verfügbare Dienstleistungen und Technologien und werden befähigt, die Anwendungsgebiete von AAL erfassen zu können und den Einsatz von unterstützenden Technologien zu forcieren.
Durch die im November 2009 neu hinzugekommene Juniorprofessur für „Klinische Informatik" von Prof. Marschollek wurden die Forschungsbereiche des Peter L. Reichertz Instituts für Medizinische Informatik am Standort Hannover weiter ausgebaut. Die Gruppe für Klinische Informatik erforscht den Einsatz assistierender Gesundheitstechnologien in der Versorgung sowie sensorerweiterte Informationssysteme, 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.

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 Strukturen.

Forschungsprojekte

Niedersächsisches Netzwerk für eAssessment und ePrüfungen (N2E2)

Das Ziel dieses niedersachsenweiten Verbunds besteht darin, die sich generell stellenden Anforderungen und die bereits bestehenden Kompetenzen in den Bereichen E-Assessments und E-Prüfungen zu bündeln, um die elektronische Prüfungsunterstützung nachhaltig an allen interessierten niedersächsischen Hochschulen zu etablieren und damit die Qualität der Lehre zu erhöhen. Anhand aktueller Forschungsergebnisse und aussagekräftiger Praxisbeispiele der Projektpartner werden nicht nur die bei der Durchführung elektronisch unterstützter Prüfungen auftretenden technischen und organisatorischen Probleme, sondern auch prüfungsdidaktische Besonderheiten in den Blick genommen. Schließlich soll die Mitarbeit an dem N2E2-Netzwerk auch der MHH Impulse für die konsequente Weiterentwicklung des eigenen Prüfungssystems geben.

Abb. 1: Elektronische Prüfung im renovierten Hörsaal F der MHH

Das P. L. Reichertz Institut für Medizinische Informatik am Standort MHH ist aufgrund der durch die Mitwirkung am Aufbau des Prüfungssystems, die Entwicklung entsprechender E-Learning-Angebote für die Studiengänge Medizin und Zahnmedizin sowie die begleitende Forschungstätigkeit erworbenen Erfahrung mit summativen und formativen E-Assessments maßgeblich an dem Projektverbund beteiligt. Die primäre Aufgabe besteht dabei, im Rahmen der Leitung des Arbeitspakets 4, in einem Transfer des Know-hows der MHH an interessierte Projektpartner.

Die für das weitere Fortkommen im Studium obligatorische Überprüfung der Kenntnisse und Fertigkeiten kann die Studierenden gerade bei einem sehr umfangreichen Curriculum wie dem des Medizinstudiums dazu verleiten, nur mit dem Ziel des Bestehens der nächsten Prüfung zu lernen. Dieses als „assessment drives learning" bekannte Phänomen beschreibt den Umstand, dass durch eine Prüfung nicht nur ein Lernprozess beurteilt werden kann, son-

dern Inhalt und Art der Prüfung das Lernen wesentlich beeinflussen. Im medizinischen Prüfungswesen dominieren weiterhin Aufgabenformate wie z.B. Single-Choice-Fragen, die testtheoretisch sehr gut abgesichert sind und bei denen hinsichtlich der Erreichung einer hohen Qualität relevante Parameter wie Reliabilität, Schwierigkeitsgrad und Trennschärfe leicht bestimmt und interpretiert werden können. Diese Qualitätsparameter sind umso wichtiger, als die Erstellung der Prüfungsinhalte aufwendig ist und es dadurch möglich wird, Fragensammlungen von hinreichender Güte zusammenzustellen, die mehrfach eingesetzt werden können. Die entsprechenden Fragetypen eignen sich vornehmlich für das Abfragen spezifischen Fachwissens, das zum Erwerb berufsbezogener Kompetenzen allerdings in praxisrelevante Denkstrukturen umorganisiert werden muss. Soll ein in diesem Sinne kompetenzorientiertes Lernen nicht erst durch die intensive Beschäftigung mit bei der Berufstätigkeit auftretenden fachspezifischen Fragestellungen, sondern bereits im Studium verwirklicht werden, müssen Prüfungen komplexere Aufgaben beinhalten, die sich den realen Anforderungen an die ärztliche Tätigkeit zumindest annähern. Außerdem steigern in diesem Zusammenhang geeignete Prüfungsformate wie Simulationen (OSCE, Mini-CEX etc.) die Akzeptanz innovativer, mit großem Aufwand erstellter und eindeutig kompetenzorientierter E-Learning- und Unterrichtsangebote wie z.B. fallbasierter Online-Lernsysteme oder eines Skills-Labs bei den Studierenden, weil die Prüfungsrelevanz unmittelbar nachvollziehbar wird. Gelungen ist die Verbindung des kompetenzorientierten Prüfens mit der elektronischen Unterstützung bei den auf klinisches Handlungswissen abzielenden Key-Feature-Fragenblöcken, die bereits in dem E-Prüfungssystem der MHH verfügbar sind.

Das P. L. Reichertz Institut der MHH arbeitet mit dem Studiendekanat Medizin, den an der Lehre beteiligten Fachabteilungen und dem Dienstleister IQuL GmbH (ehemals Codiplan GmbH) zusammen, um das E-Prüfungssystem Q[kju:] vor allem hinsichtlich des kompetenzorientierten Prüfens weiterzuentwickeln, und nimmt selbst eine Vorreiterrolle bei der Implementierung innovativer Fragetypen in die eigenen E-Klausuren ein. Aus der kritischen Auseinandersetzung mit den interdisziplinär aufgestellten Partnern im N2E2-Projekt (9 weitere Universitäten und Hochschulen) lassen sich zudem für das summative wie formative E-Assessment nutzbare Ansätze aus der Psychologie, den Sozialwissenschaften und den MINT-Fächern ableiten, die eine Aufwertung der naturwissenschaftlichen Grundlagenfächer und eine Stärkung der für den Umgang mit Patienten wichtigen kommunikativen Fähigkeiten der Studierenden versprechen.

■ Projektleitung: Krückeberg, Jörn (Dr. rer. biol. hum.), Markus, Holger (Dr. med. dent., M.A.); Kooperationspartner: Leibniz Universität Hannover, Universität Osnabrück, Hochschule Ostfalia, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Hochschule Hannover, Hochschule Osnabrück, Universität Vechta, Technische Universität Clausthal, Universität Oldenburg, ELAN e.V.; Förderung: Land Niedersachsen, Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur (MWK)

Weitere Forschungsprojekte

MHH-QuAALi - Berufliche und akademische Weiterbildung im Bereich Ambient Assisted Living (AAL)

■ Projektleitung: Matthies, Herbert (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Meyenburg-Altwarg, I. (Dipl.-Pflegewirt), MHH/Geschäftsbereich Pflege; Hübner, U. (Prof. Dr.), Hochschule Osnabrück; Goll, S. (Prof. Dr.), Hochschule Hannover (FH); Fischer, G. (Prof. Dr.), von Mitschke-Collande, P. (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover; Orlob, H., IHK Hannover; Albayrak, S. (Prof. Dr.), TU Berlin; Förderung: BMBF

Hygieneaspekte von mobilen Endgeräten im klinischen Alltag

■ Projektleitung: Albrecht, Urs-Vito (Dr.), Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.), Inst. für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene (MHH)

mARble - Mobile Augmented Reality Blended Learning Environment

■ Projektleitung: Albrecht, Urs-Vito (Dr.)

Niedersächsischer Forschungsverbund Gestaltung altersgerechter Lebenswelten /GAL) - Arbeitspaket 4: Sturzerkennung und Sturzprävention

■ Projektleitung: Marschollek, Michael (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: OFFIS (Oldenburg), TU Braunschweig, Univ. Oldenburg, Kompetenzzentrum Hörtech, Fraunhofer IDMT, Univ. Osnabrück, Charité, Univ. Jena; Förderung: Land Niedersachsen (MWK)

Partial Knee Clinix

■ Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr.), Calließ, Tilmann (Dr.), Marschollek, Michael (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Orthopädische Klinik der Med. Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Arthrosehilfe

Bioinformatik Süd-Ost-Niedersachsen (Bi2SON)

■ Projektleitung: Plischke, Maik (Dr.), Braunschweiger Informatik- und Technologiezentrum GmbH, Braunschweig); Kooperationspartner: Institut für Versuchstierkunde und Zentrales Tierlaboratorium (MHH), Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI, Braunschweig), LINEAS Systeme GmbH (Braunschweig), Ostfalia Hochschule f. angew. Wissenschaft (Wolfenbüttel), BITZ GmbH (Braunschweig); Förderung: NBank / EU EFRE

Datenanalyse Nationale Kohorte

■ Projektleitung: Marschollek, Michael (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Ludwig-Maximilians-Universität München, Dt. Institut für Ernährungsforschung (DIfE, Potsdam); Förderung: Institut für Epidemiologie und Präventionsforschung (BIPS, Bremen) / BMBF

MicroScout - mikroskopisches Assistenzsystem in der feingeweblichen Diagnostik

■ Projektleitung: Albrecht, Urs-Vito (Dr.), von Jan, Ute (Dr.); Kooperationspartner: Institut für Rechtsmedizin (MHH) und Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM), Abteilung Pathologie; Förderung: LOM

Originalpublikationen

Ammann A, Matthies H. Wissensnavigation in der Zukunft. Der MKG-Chirurg; 2011;4(1):25-35

Behrends M, von Jan U, Paulmann V, Matthies HK. Teaching Medical Informatics to Medical Students - What are the Challenges in a Model Curriculum? EJBI; 2011;7(2):25-30

Gietzelt M, Goltz U, Grunwald D, Lochau M, Marschollek M, Song B, Wolf KH. Arden2ByteCode: A one-pass Arden Syntax compiler for service-oriented decision support systems based on the OSGi platform. Comput Methods Programs Biomed; 2011;DOI: 10.1016/j.cmpb.2011.11.003

Gietzelt M, Schnabel S, Wolf KH, Büsching F, Song B, Rust S, Marschollek M. A method to align the coordinate system of accelerometers to the axes of a human body: The depitch algorithm. Comput Methods Programs Biomed; 2011;DOI: 10.1016/j.cmpb.2011.10.014

Helmer A, Kretschmer F, Eichelberg M, Deparade R, Hein A, Marschollek M, Tegtbur U. Integration of Medical Models in Personal Health Records Using the Example of Rehabilitation Training for Cardiopulmonary Patients. 2011;1899-1904

Ludwig W, Wolf KH, Duwenkamp C, Gusew N, Hellrung N, Marschollek M, Wagner M, Haux R. Health-enabling technologies for the elderly - An overview of services based on a literature review. Comput Methods Programs Biomed; 2011;DOI: 10.1016/j.cmpb.2011.11.001

Marschollek M, Rehwald A, Wolf KH, Gietzelt M, Nemitz G, Meyer Zu Schwabedissen H, Haux R. Sensor-based Fall Risk Assessment - an Expert ‚to go'. Methods Inf Med; 2011;50(5):420-426

Marschollek M, Rehwald A, Wolf KH, Gietzelt M, Nemitz G, zu Schwabedissen HM, Schulze M. Sensors vs. experts - a performance comparison of sensor-based fall risk assessment vs. conventional assessment in a sample of geriatric patients. BMC Med Inform Decis Mak; 2011;11:48

Scharnweber C, Ludwig W, Marschollek M, Pein W, Schack P, Schubert R, Haux R. Increasing physical activity through health-enabling technologies: the project „being strong without violence". Stud Health Technol Inform; 2011;169:18-22

Übersichtsarbeiten

Grams L, Tegtbur U, Kück M, Gützlaff E, Marschollek M, Kerling A. Energieumsatzmessungen unter kontrollierten Bedingungen - Vergleich von Accelerometer, Multisensorsystem und mobiler Spiroergometrie. Dtsch Z Sportmed; 2011;62(6):160-165

Abstracts

2011 wurden 14 Abstracts publiziert.

Wissenschaftspreise

Groos, Stephanie (Dr.); Behrends, Marianne (Dr.); Kupka, Thomas (Dr.); Matthies, Herbert (Prof. Dr.), Ungewickell, Ernst (Prof. Dr.):

Das Projekt „Medical Schoolbook Zellbiologie" ist im Rahmen des durch das Niedersächsische Ministerium für Wissenschaft und Kultur geförderten Projektes campusemerge ein prämierter Beitrag für herrausragenden Einsatz von multimedialen Elementen in der Hochschullehre.

Albrecht, Urs-Vito (Dr.): Mobile Learning Challenge - 2nd Prize Winner: „Hands-on mobile Augmented Reality simulations to learn about ethically sensitive topics in medicine through self-experience"; Posterpreis FFLM (London): „Wound Pattern Simulation as Augmented Reality Experience for Medical Students - A Learning Concept for a Mobile Generation".

Auszeichnungen

Albrecht, Urs-Vito (Dr.), von Jan, Ute (Dr.), Krückeberg, Jörn (Dr.), Behrends, Marianne (Dr.), Matthies, Herbert (Prof. Dr.): Best Paper at the IADIS International Conference „CELDA 2011": „Medical Students Experience the Mobile Augmented Reality Blended Learning Environment (mARble) - an Attractive Concept for the Net-Generation?".

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).

Marschollek, Michael (Prof. Dr. Dr.): Beschreibung der Tätigkeit: Executive Editor für den Bereich „Gerontechnologie" der Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie - European Journal of Geriatrics (PubMed/Medline); Mitglied des Editorial Board der Methods of Information in Medicine (PubMed/Medline); Adjunct Professor der Shanghai University (2011-2014); Gründer und Leiter der Arbeitsgruppe „Wearable Sensors in Healthcare" (2010-13) der International Medical Informatics Association (IMIA); Mitveranstalter (chair/ co-chair) der Workshop-Serie „Situation recognition and medical data analysis in Pervasive Health environments" (PervaSense.org; London 2009, München 2010, Dublin 2011, San Diego 2012); Mitglied in Programmkommitees, u.a. der gmds 2012, PervasiveHealth 2011, AIME 2011; Gutachter für internationale Journals, u.a. International Journal of Medical Informatics, Methods of Information in Medicine, Biomedical Engineering, Artificial Intelligence in Medicine, AG.

Krückeberg, Jörn (Dr.): 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). Das 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 und im Rahmen von Forschungsprojekten untersucht werden. Ein wichtiger Teil der Arbeit am TWINCORE ist auch die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit regulatorischen Fragen im Zusammenhang mit der Beantragung 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 Arzneimittel. 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. Weiterhin sollen neue vorklinische Modelle erarbeitet werden. Am TWINCORE haben sich Laboratorien etabliert, in denen Experimente bis zur Sicherheitsstufe S3** durchgeführt werden können. Vom 20.- 22. Oktober 2011 fand zusammen mit dem SFB900 das 3. TWINCORE-Symposium „Establishment and Control of Chronic Infections" mit zahlreichen in- und ausländischen Sprechern und Gästen statt. Am TWINCORE hat sich neben dem TWINCORE-Symposium ein vielfältiges Vortragsprogramm etabliert, in dem Translationsforscher und Grundlagenforscher über ihre Ergebnisse referieren. Weiterhin werden inzwischen regelmäßig Vorträge am HZI elektronisch in den Vortragssaal von TWINCORE übertragen. Im Folgenden sind die 4 Forschungsfelder von TWINCORE skizziert.

Analyse von Erreger-Wirt-Interaktionen

Im Rahmen einer entwicklungsgeschichtlich meist sehr weit zurückreichenden Koevolution von Erregern und ihrem Wirt haben sich komplexe Überlebensstrategien sowohl der Wirts- als auch der Errger-Populationen herausgebildet. Auf der Zellebene spielen dabei intrinsische Immunmechanismen eine Rolle. Am TWINCORE untersuchen wir den

Einfluss solcher Mechanismen auf die Wirts- und Gewebespezifität von Krankheitserregern. Seit einigen Jahren ist bekannt, dass zusätzlich zur Erkennung fremdartiger Eigenschaften das Wahrnehmen von „Gefahrensignalen" durch Mustererkennungsrezeptoren (PRR) eine zentrale Rolle bei der Induktion schützender Immunität spielt. Mechanismen der PRR-vermittelten Stimulation angeborener Immunmechanismen und die Konsequenzen dieser Aktivierung auf die erregerspezifisch erworbene Immunität werden intensiv erforscht. Bei diesen Arbeiten werden sowohl akute als auch chronische Infektionsverläufe und die damit verbundenen entzündlichen Reaktionen untersucht. Pathogene haben verschiedene Strategien entwickelt, um die Wirtsimmunität zu unterwandern. Es werden Pathogen-kodierte Faktoren gesucht, die Immunantworten modulieren. Darüber hinaus wird der Einfluss regulatorischer sowie inflammatorischer T-Zellen auf den Verlauf von Infektionen untersucht.

Neue Pathogen-Inhibitionsmechanismen

Nach dem überwältigenden Erfolg von Antibiotika bei der Behandlung von bakteriellen Infektionen, wurden in den letzten Jahrzehnten wichtige Durchbrüche bei der Entwicklung antiviraler Substanzen erzielt. Neue Ansätze zur Hemmung der Erregervermehrung werden am TWINCORE gesucht. In Zusammenarbeit mit dem HZI und der Universität Hannover werden biologische Substanzbibliotheken hinsichtlich anti-viral und anti-bakteriell wirksamer Substanzen untersucht. Dazu werden innovative Zellkulturmethoden eingesetzt, die z. B. die gezielte Suche nach Inhibitoren der Hepatitis C Virus (HCV) Replikation erlauben. Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf der Suche nach Inhibitoren der Ausbildung bakterieller Biofilme, die bei chronischen Infektionsverläufen auftreten können. Ebenso werden neue Gentherapie-Ansätze zur Behandlung von Infektionskrankheiten gesucht. Darüber hinaus wird geprüft, ob pathogenkodierte Immunmodulatoren potentielle Zielstrukturen für neue therapeutische Ansätze darstellen.

Neue Impfstrategien

In der breiten Öffentlichkeit werden „Impfungen" als eine der erfolgreichsten medizinischen Errungenschaften wahrgenommen. Dennoch gibt es weiterhin zahlreiche Infektionskrankheiten, für die keine Schutzimpfung zur Verfügung steht. Daher werden am TWINCORE neue Impfstrategien entwickelt. Neben der Untersuchung virusähnlicher Partikel zum Einsatz als Impfvektoren spielt dabei die in vivo Beladung spezifischer dendritischer Zellen mit Antigen eine Rolle. Eine interessante Option ist die Verstärkung von Immunantworten durch die Beeinflussung regulatorischer T-Zellen. Es gibt derzeit nur wenige zugelassene Hilfsstoffe zur Verstärkung von Immunantworten nach Impfung. Solche Hilfsstoffe, die auch als Adjuvanzien bezeichnet werden, werden zusammen mit Partnern aus der Biotech und am HZI untersucht. Weiterhin wird erforscht, ob Zytokine als natürliche Hilfsstoffe bei ausgewählten Impfprotokollen eine Rolle spielen. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Analyse der Mechanismen, die die Induktion lang anhaltender IgG-Antworten unterstützen.

Neue vorklinische Modelle

In der Grundlagenforschung entwickelte neue therapeutische oder prophylaktische Ansätze müssen umfangreichen vorklinischen Tests unterzogen werden, bevor Studien am Menschen vorgenommen werden dürfen. Am TWINCORE werden neue Modelle entwickelt, die eine verbesserte Vorhersage im Hinblick auf die Reaktionen im Menschen ermöglichen. Dabei stellt die Humanisierung von Mäusen einen vielversprechenden Ansatz dar. Dabei können einerseits Mäuse mit menschlichen Zellen behandelt werden, um die Entwicklung von Bestandteilen des menschlichen Immunsystems oder der menschlichen Leber in den Tieren zu ermöglichen. Zum anderen werden auch genetische Humanisierungen von Mäusen zum Beispiel durch bakterielle künstliche Chromosomen (BAC)-vermittelte Transgenese vorgenommen. Auf diese Art werden menschliche Rezeptoren und in der menschlichen Bevölkerungen gelegentlich auftretende Varianten von Rezeptoren exprimiert, um so ihre Funktion in Tiermodellen zu untersuchen. Eine weitere Thematik ist

die Untersuchung von Effekten, die durch die konstanten Anteile von Antikörpern vermittelt werden. Dieses Thema ist auch für die Entwicklung neuer therapeutischer monoklonaler Antikörper relevant.

Arbeitsgruppen am TWINCORE

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 Leiter der Abteilung für Experimentelle Virologie, Prof. Sparwasser als Direktor des Instituts für Infektionsimmunlogie und Frau Prof. Häußler als Leiterin der Abteilung für Pathophysiologie Bakterieller Biofilme. 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. Zum Jahresende 2011 arbeiteten insgesamt 130 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter am TWINCORE.

Institut für Experimentelle Infektionsforschung

Leiter: Prof. Dr. Ulrich Kalinke

Tel.: 0511-220027-100 • E-Mail: twincore@twincore.de • www.twincore.de

Forschungsprofil

Nach einer Virusinfektion werden in der Regel innerhalb von Stunden Typ I Interferon-Antworten induziert, die für die ersten Tage das Überleben des Wirts sichern. Erst nach ungefähr einer Woche wird das adaptive Immunsystem so weit aktiviert, dass es in der Lage ist, Pathogene zu eliminieren. In früheren Projekten haben wir gefunden, dass nach einer Infektion mit dem vesikulären Stomatitis Virus (VSV) eine kleine Anzahl hoch spezialisierter Zellen, die auch als plasmazytoide dendritische Zellen (pDC) bezeichnet werden, über das Binden von Pathogen-Erkennungsrezeptoren (PRR) aktiviert werden, um große Mengen an schützendem Typ I Interferon zu produzieren. Interessanterweise haben alle genauer untersuchten Viren Gegenmaßnahmen zur Hemmung der Induktion oder der Funktion von Typ I Interferon-Antworten entwickelt. Ein Schwerpunkt unserer Arbeit besteht darin herauszufinden, wie unterschiedliche Viren Typ I Interferon-Antworten induzieren und welche Strategien sie entwickelt haben, Typ I Interferon-Antworten zu unterwandern. Die lokalen Verhältnisse von Typ I Interferon-Antworten beeinflussen entscheidend den Krankheitsverlauf. Wir untersuchen, wo Typ I Interferon-Antworten induziert werden und welche Zelltypen von Typ I Interferon aktiviert werden müssen, damit Schutz vermittelt wird. Dabei spielt die Untersuchung von Mechanismen, die die Ausbreitung von viralen Erregern im Zentralnervensystem hemmen, ein wichtige Rolle.

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass Typ I Interferon auch eine direkte Auswirkung auf die Funktion von Immunzellen haben kann. Zurzeit untersuchen wir, wie Typ I Interferon, das bei einer Impfung mit virusähnlichen Partikeln induziert wird, die Bildung von lang anhaltenden IgG-Antikörper-Antworten beeinflusst. Von einem besonderen Interesse ist die Erforschung der adjuvanten Eigenschaften von Präparationen nicht-kodierender RNA. Erste Ergebnisse legen nahe, dass nach Verimpfung von virusähnlichen Partikeln zusammen mit nicht-kodierender RNA deutlich erhöhte IgG-Antikörper-Antworten induziert werden.

Antikörper sind vergleichsweise große Moleküle, deren variable Anteile Antigene spezifisch binden, während ihre konstanten Elemente über sogenannte Fc-Rezeptoren gebunden werden können. Diese Fc-Rezeptoren werden von bestimmten Immunzellen und anderen Körperzellen exprimiert. Wir untersuchen, wie Interaktionen von Fc-Rezeptoren mit IgG Antikörpern verschiedener Subklassen interagieren und welche Immunfunktionen so beeinflusst werden. Diese Frage ist besonders für therapeutisch genutzte monoklonale Antikörper relevant, weil solche Reagenzien eine immer wichtigere Rolle als innovative Arzneimittel bei der Behandlung von Tumoren, Autoimmunerkrankungen und Infektionen spielen. Um die Ergebnisse aus den oben beschriebenen Ansätzen noch besser bei der Beantragung und Durchführung klinischer Prüfungen anzuwenden, werden gemeinsam mit dem Paul-Ehrlich-Institut Untersuchungen im Bereich der regulatorischen Forschung durchgeführt.

Forschungsprojekte

Aufklärung der differentiellen signalübertragenden Eigenschaften von anti-humanen CD28- Superagonisten
Im März 2006 ist es in London bei der Ersterprobung des anti-CD28 superagonistischen monoklonalen Antikörpers TGN1412 im Menschen 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 einem schweren, lebensbedrohlichen Zytokinsturm 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 verbesserten Verständnis beizutragen, welchen Einfluss die konstanten Antikörperanteile auf die Antiköperfunktion haben.

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schraven, Burkhart (Prof. Dr.), Inst. für Molekulare und Klinische Immunologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Viral Strategies of Immune Evasion (VISTRIE): CMV-induced type I IFN responses and their impact on host survival

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Messerle, Martin (Prof. Dr.), Institut für Virologie, MHH; Förderung: Helmholtz-Gemeinschaft

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

RNA-basierte Impfstrategien gegen Infektionserkrankungen

■ 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 Adjuvanzien zur Verstärkung der mukosalen Immunität nach Immunisierung mit virusähnlichen Partikeln

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Guzman, Carlos (Prof. Dr.), Abteilung für Vakzinologie und angewandte Mikrobiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

Originalpublikationen

Arico E, Monque DM, D'Agostino G, Moschella F, Venditti M, Kalinke U, Allen DJ, Nash AA, Belardelli F, Ferrantini M. MHV-68 producing mIFNalpha1 is severely attenuated in vivo and effectively protects mice against challenge with wt MHV-68. Vaccine; 2011;29(23):3935-3944
Chopy D, Detje CN, Lafage M, Kalinke U, Lafon M. The type I interferon response bridles rabies virus infection and reduces pathogenicity. J Neurovirol; 2011;17(4):353-367

Dann A, Poeck H, Croxford AL, Gaupp S, Kierdorf K, Knust M, Pfeifer D, Maihoefer C, Endres S, Kalinke U, Meuth SG, Wiendl H, Knobeloch KP, Akira S, Waisman A, Hartmann G, Prinz M. Cytosolic RIG-I-like helicases act as negative regulators of sterile inflammation in the CNS. Nat Neurosci; 2011;15(1):98-106

Diamond MS, Kinder M, Matsushita H, Mashayekhi M, Dunn GP, Archambault JM, Lee H, Arthur CD, White JM, Kalinke U, Murphy KM, Schreiber RD. Type I interferon is selectively required by dendritic cells for immune rejection of tumors. J Exp Med; 2011;208(10):1989-2003

Dominguez PM, Lopez-Bravo M, Kalinke U, Ardavin C. Statins inhibit iNOS-mediated microbicidal potential of activated monocyte-derived dendritic cells by an IFN-beta-dependent mechanism. Eur J Immunol; 2011;41(11):3330-3339

Gratz MS, Suezer Y, Kremer M, Volz A, Majzoub M, Hanschmann KM, Kalinke U, Schwantes A, Sutter G. N1L is an ectromelia virus virulence factor and essential for in vivo spread upon respiratory infection. J Virol; 2011;85(7):3557-3569

Schülke S, Burggraf M, Waibler Z, Wangorsch A, Wolfheimer S, Kalinke U, Vieths S, Toda M, Scheurer S. A fusion protein of flagellin and ovalbumin suppresses the T(H)2 response and prevents murine intestinal allergy. J Allergy Clin Immunol; 2011;128(6):1340-1348.e12

Schwandt T, Schumak B, Gielen GH, Jüngerkes F, Schmidbauer P, Klocke K, Staratschek-Jox A, van Rooijen N, Kraal G, Ludwig-Portugall I, Franken L, Wehner S, Kalff JC, Weber O, Kirschning C, Coch C, Kalinke U, Wenzel J, Kurts C, Zawatzky R, Holzmann B, Layland L, Schultze JL, Burgdorf S, den Haan JM, Knolle PA, Limmer A. Expression of type I interferon by splenic macrophages suppresses adaptive immunity during sepsis. EMBO J; 2011;31(1):201-213

Williams SK, Fairless R, Weise J, Kalinke U, Schulz-Schaeffer W, Diem R. Neuroprotective effects of the cellular prion protein in autoimmune optic neuritis. Am J Pathol; 2011;178(6):2823-2831

Übersichtsarbeiten

Büttel IC, Chamberlain P, Chowers Y, Ehmann F, Greinacher A, Jefferis R, Kramer D, Kropshofer H, Lloyd P, Lubiniecki A, Krause R, Mire-Sluis A, Platts-Mills T, Ragheb JA, Reipert BM, Schellekens H, Seitz R, Stas P, Subramanyam M, Thorpe R, Trouvin JH, Weise M, Windisch J, Schneider CK. Taking immunogenicity assessment of therapeutic proteins to the next level. Biologicals; 2011;39(2):100-109

Eichler HG, Abadie E, Breckenridge A, Flamion B, Gustafsson LL, Leufkens H, Rowland M, Schneider CK, Bloechl-Daum B. Bridging the efficacy-effectiveness gap: a regulator's perspective on addressing variability of drug response. Nat Rev Drug Discov; 2011;10(7):495-506

Kalinke U, Bechmann I, Detje CN. Host strategies against virus entry via the olfactory system. Virulence; 2011;2(4):367-370

Reiss M, Büttel IC, Schneider CK. Erfahrungsbericht aus dem Ausschuss fur neuartige Therapien (CAT). Fallstricke auf dem Weg vom Konzept zur medizinischen Anwendung neuartiger Therapien. Bundesgesundheitsblatt; 2011;54(7):822-830

Seitz R, Schneider CK, Hengel H. Arzneimittel fur neuartige Therapien. Wissenschaftliche, medizinische, okonomische und ethische Aspekte. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz; 2011;54(7):789-790

Störmer M, Arroyo A, Brachert J, Carrero H, Devine D, Epstein JS, Gabriel C, Gelber C, Goodrich R, Hanschmann KM, Heath DG, Jacobs MR, Keil S, de Korte D, Lambrecht B, Lee CK, Marcelis J, Marschner S, McDonald C, McGuane S, McKee M, Müller TH, Muthivhi T, Pettersson A, Radziwon P, Ramirez-Arcos S, Reesink HW, Rojo J, Rood I, Schmidt M, Schneider CK, Seifried E, Sicker U, Wendel S, Wood EM, Yomtovian RA, Montag T. Establishment of the first International Repository for Transfusion-Relevant Bacteria Reference Strains: ISBT Working Party Transfusion-Transmitted Infectious Diseases (WP-TTID), Subgroup on Bacteria. Vox Sang; 2012;102(1):22-31

Weise M, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Narayanan G, Heim HK, Heinonen E, Ho K, Thorpe R, Vleminckx C, Wadhwa M, Schneider CK. Biosimilars-why terminology matters. Nat Biotechnol; 2011;29(8):690-693

Abstracts

2011 wurden 11 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.): Programmsprecher des Forschungsprogramms „Infektionsforschung" am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung; Vorstandsmitglied der „Association for Immunotherapy of Cancer (CIMT)"; Vorsitzender der „Regulatory Research Group (RRG)" am CIMT; Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat der Vakzine Projekt Management GmbH (VPM); Gutachter für Forschungsförderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutschland; Agence National de la Recherche (ANR), Frankreich; Fonds zur Forderung der wissenschaftlichen Forschung (FWF), Österreich; Swiss National Science Foundation (SNF), Schweiz; German-Israeli-Foundation (GIF); Health Research Board (HRB), 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 Virology, Journal of Immunological Methods, Nat. Biotech., Immunity, PNAS, J. Neuroimmunol., Brain Pathology, J. Biol. Chemistry, PLoS Pathogens, Vaccine, und andere.

Abteilung für Experimentelle Virologie

Leiter: Prof. Dr. Thomas Pietschmann

Tel.: 0511/220027-130 • E-Mail: thomas.pietschmann@twincore.de • www.twincore.de/

Forschungsprofil

Die Abteilung für Experimentelle Virologie besteht aus derzeit (Stand Dezember 2011) neunzehn Mitarbeitern, welche die Mechanismen der Vermehrung des Hepatitis-C-Virus (HCV) in Leberzellen untersuchen. Unser interdisziplinäres Team besteht aus Naturwissenschaftlern, Ärzten sowie labortechnischen Mitarbeitern. In unserer Forschungsarbeit konzentrieren wir uns auf drei komplementäre Themenbereiche, die wir zusammen mit Kooperationspartner an der MHH und dem Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig bearbeiten. Im Detail analysieren wir die Zelleintrittsmechanismen des HCV sowie die Schritte, die zur Bildung und Freisetzung infektiöser HCV Partikel führen. Darüber hinaus prüfen wir, welche Faktoren den engen Gewebe- und Wirtstropismus des HCV bedingen. Dieses molekularvirologische Forschungsprogramm wird durch klinische und anwendungsbezogene Projekte vertieft, bei denen wir beispielsweise Übertragungsrisiken des HCV und die Virus-Wirts-Interaktion bei immunsupprimierten Patienten (z.B. nach Transplantation) untersuchen sowie die antivirale Wirkung kleiner Moleküle prüfen. Auf diese Weise wollen wir zur Identifizierung und Charakterisierung von Therapie-Zielstrukturen und neuen Wirkstoffklassen beitragen. Unsere Untersuchungen zum Tropismus des HCV sollen mittelfristig die Entwicklung von Kleintiermodellen für HCV zur Impfstoff- und Pathogenese-Forschung vorantreiben. Die Finanzierung unserer Forschungstätigkeit wird vorwiegend mit Hilfe von Drittmitteln der DFG - unter anderem im Rahmen lokaler Netzwerkförderprogramme (SFB900, IRTG 1273) - und des BMBF realisiert. Doktorandinnen und Doktoranden der Abteilung sind in die regionalen Graduiertenschulen der Hannover Biomedical Research School (HBRS) oder dem Strucmed-Programm integriert. Mitarbeiter der Abteilung tragen aktiv zur Graduiertenausbildung in den entsprechenden Programmen im Rahmen von Vorlesungen, Tutorials und Praktika bei.

Forschungsprojekte

Molekulare Mechanismen des Wirtszelltropismus des Hepatitis-C-Virus

Weltweit sind etwa 160 Millionen Menschen chronisch mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert. Unbehandelt führt die Infektion bei etwa 20% der Patienten zur Entwicklung einer Leberzirrhose. Jährlich infizieren sich nach Schätzungen der WHO bis zu 4 Millionen Menschen neu mit HCV. Derzeit gibt es keinen prophylaktischen Impfstoff, der eine Ansteckung mit HCV, das vorwiegend über Blut übertragen wird, verhindert.

Die Entwicklung und Erprobung von Impfstoffen gegen HCV wird durch den Mangel an immunkompetenten Kleintiermodellen erschwert. HCV weist einen sehr engen Gewebe- und Speziestropismus. Entsprechend sind nur Menschen und Schimpansen für eine Infektion empfänglich und man beobachtet eine effektive Virusvermehrung nur in der Leber und nicht in anderen Organen. Die molekularen Grundlagen hierfür sind bisher nur unzureichend aufgeklärt. Da Viren für ihre Vermehrung obligatorisch wirtszelluläre Kofaktoren benötigen, ist es prinzipiell denkbar, dass der Mangel oder die genetische Inkompatibilität solcher Faktoren in extra-hepatischen Geweben bzw. in nicht-humanen Zellen die Virusreplikation limitieren. Darüber hinaus haben Säugerzellen Alarmsysteme entwickelt, die eine Virusinfektion signalisieren und dann die Bildung antivirale Proteinen auslösen, welche die Virusvermehrung unterbinden. Während HCV in humanen Zellen diese molekularen Systeme offenbar hinreichend unterdrücken kann, um eine chronische Infektion zu etablieren und aufrecht zu erhalten, könnten solche viralen Gegenmaßnahmen im artfremden Wirt (beispielsweise der Maus) versagen.

Vor diesem Hintergrund haben wir geprüft, ob dominante antivirale Faktoren - sogenannte Restriktionsfaktoren - in murinen Leberzellen oder in humanen, extrahepatischen Zellen die HCV Virusvermehrung hemmen. Zu diesem Zweck haben wir Mischzellen - Heterokaryonten - hergestellt indem wir HCV-empfängliche humane Leberzellen mit murinen Zellen bzw. humanen Zellen, die von extrahepatischen Geweben abgeleitet sind, fusioniert haben. Anschließend haben wir geprüft, ob sich HCV in diesen Heterokaryonten, in denen beispielsweise murine Restriktionsfaktoren Einfluss auf HCV nehmen können, vermehrt. Um ausschließlich die Virusvermehrung in den Heterokaryonten zu bewerten und nicht etwa Virusproduktion in humanen Zellen, die keine Zellfusion eingegangen sind oder die sich mit einer humanen Leberzelle vereinigt haben, setzten wir für diese Versuche ein Komplementationssystem ein: In Vorarbeiten konnten wir bereits zeigen, dass man das HCV Genom in zwei Teile zerlegen kann, ein Replikationsmodul (Replikon), das die viralen Enzyme für die Vermehrung des Genoms trägt und ein Verpackungsmodul, welches die Proteine für die Produktion neuer Partikel bildet (Abbildung 1 und Steinmann et al. Journal of Virology 2008). Durch die Verteilung dieser jeweils für die Virusbildung essentiellen Elemente auf die humane Leberzelle einerseits (Replikon) und die murine Zelle (Verpackungsmodul) andererseits, ist sichergestellt, dass nur in Heterokaryonten, die beide Komponenten tragen, Viren gebildet werden können. Die Insertion eines Reprotergens (Luziferase) in das Replikon erlaubte es uns schließlich mit Hilfe eines einfachen Reportergenassay zu prüfen, ob sich unter diesen Voraussetzungen infektiöse HCV Partikel bilden.

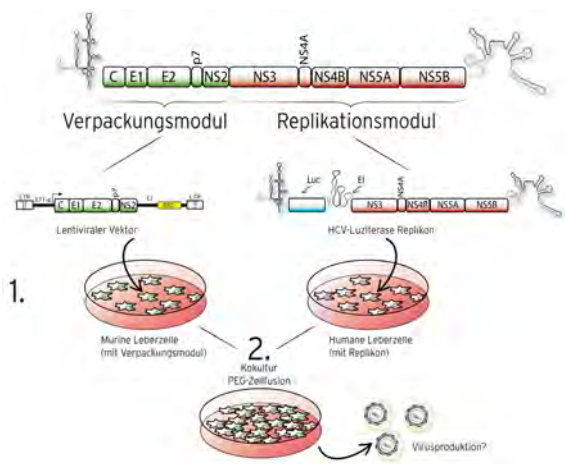


Abb. 1: Prinzip der konditionalen Virusproduktion in Heterokaryonten. (A) Schematische Darstellung des HCV Genoms und experimentelles Verfahren zur Prüfung von dominanten Restriktionen. Die essentiellen Replikationsproteine sind rot, die Elemente des Verpackungsmoduls in grün dargestellt. Zunächst wurde mit Hilfe von Transfektion ein HCV Replikon mit Luziferase Reportergen in humane Leberzellen eingebracht (1). Anschließend wurden diese Zellen mit murinen Verpackungszellen (oder mit humanen Verpackungszellen) kokultiviert, welche nach lentiviralem Gentransfer das virale Verpackungsmodul bilden (2). Schließlich wurde die Zellfusion zwischen den Zellen mit PEG induziert, und mit Hilfe der Immunfluoreszenz der Fusionsprozess überprüft. Zwei Tage nach der Fusion wurde der Kulturüberstand der fusionierten Zellen geerntet und die Bildung infektiöser Viren durch Inokulierung naiver humaner Leberzellen und anschließenden Luziferase-Reporterassays überprüft.

Wie in Abbildung 2 dargestellt, konnten wir zunächst belegen, dass nach der Kokultur der humanen Replikon-Zellen mit den murinen Verpackungs-Zellen und induziert durch Polyethylen-Glycol (PEG), Heterokaryonten gebildet werden, welche sowohl über die Proteine des Replikationsmoduls (NS5A Protein) als auch über Eiweiße des Verpackungsmoduls (Hüllprotein E2) verfügen.

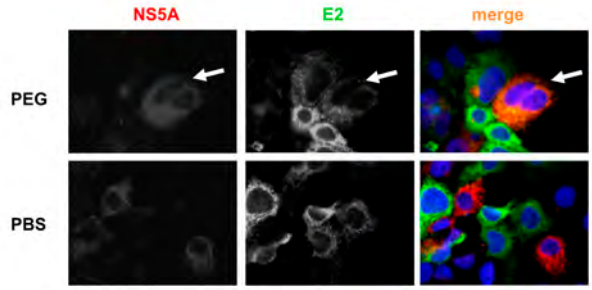


Abb. 2: Nachweis der Zellfusion zwischen humanen Replikon Zellen und murinen Verpackungszellen. Murine Leberzellen mit viralem Verpackungsmodul und humane Leberzellen mit HCV Replikon wurden kokultiviert und mit Hilfe von PEG fusioniert. Zwei Tage nach der PEG-induzierten Zellfusion wurden die Zellen fixiert und mit Antiköpern gegen das Virusprotein NS5A (Replikationsmodul, grün) und das virale Hüllprotein E2 (Verpackungsmodul, rot) angefärbt. Die DNA im Zellkern der Zellen wurde mit dem Kernfarbstoff DAPI (blau) angefärbt. In Abhängigkeit von der Induktion der Zellfusion durch PEG sieht man Heterokaryonten, welche sowohl NS5A als auch E2 bilden (weiße Pfeile).

Mit Hilfe des Luziferase-basierten Funktionstests konnten wir schließlich belegen, dass abhängig von Zellfusion und der Bildung beider Virusmodule in den fusionierten Partnerzellen in der Tat auch in maus-humanen Heterokaryonten infektiöse Viren gebildet werden (Figur 3). In ähnlicher Weise wurden auch in Heterokaryonten zwischen humanen Leberzellen und humanen Zelllinien aus extrahepatischen Geweben infektiöse Viren gebildet (Figur 3). Diese Ergebnisse

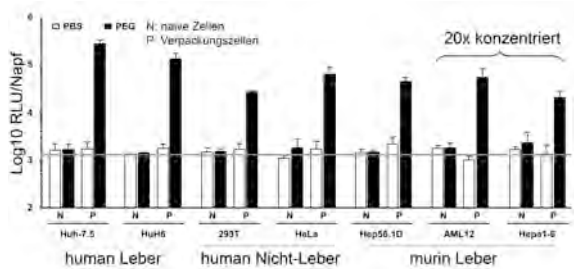


Abb. 3: Heterokaryonten bilden infektiöse HCV Partikel. Humane Leberzellen mit HCV Replikon wurden entweder mit den jeweils angegebenen naiven Zellen (N) oder mit den entsprechenden Zellen mit HCV Verpackungsmodul (P, Verpackungszellen) kokultiviert. Anschließend wurde die Kokultur mit PBS gewaschen oder mit PEG behandelt, um Zellfusion auszulösen. Zwei Tage nach dieser Behandlung wurden die Zellkulturüberstände geerntet und eingesetzt um naive Leberzellen zu infizieren. Die Übertragung des Luziferase-Enzyms in die infizierten Zellen zeigt, dass in den Heterokaryonten infektiöse Partikel gebildet wurden. Die graue Linie deutet die Hintergrund-Luziferaseaktivität in den inokulierten Zellen an. RLU: relative light units.

schließen formal aus, dass in den untersuchten murinen bzw. humanen Zelllinien Restriktionsfaktoren die Vermehrung von HCV dominant unterdrücken. Auf dieser Basis prüfen wir nun, welche humanen Replikations- Kofaktoren die Vermehrung in Mausleberzellen fördern und ob durch die Bereitstellung dieser Proteine eine effektive Vermehrung des HCV in diesen Zellen etabliert werden kann.

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Weber, Friedemann, (Prof. Dr. rer. nat.), Universität Marburg/Institut für Virologie; Förderung: EU

Weitere Forschungsprojekte

Humoral and cellular immunotherapy of HCV and HCV-related HCC

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Bruder, Dunja (Prof. Dr. rer. nat.), Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig; Förderung: Allianz Immuntherapie von Krebserkrankungen, ein Instrument des Impuls- und Vernetzungsfonds der Helmholtz-Gemeinschaft, HA-202

Novel Strategies to combat cholera, hepatitis C and leishmaniasis, IG-SCID TwinPro-03

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Sasse, Florenz (Dr. rer. nat.), Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig; Förderung: Indo German Science Centre (IG SCID) der Helmholtz Gemeinschaft

In vivo and in vitro correlates of hepatitis C virus replication

■ 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; Förderung: IRTG 1273: Strategies of human pathogens to establish acute and chronic infections, DFG

Identification of host factors limiting HCV replication and assembly in non-human cells

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr. med.), MHH; Förderung: Zentrum für Infektionsbiologie

Untersuchungen zur Morphogenese des Hepatitis C Virus

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Penin, Francois (Prof. Dr.), Institut et Chimie des Proteines, UMR 5086 CNRS; Förderung: DFG, PI734/1-1

Molecular mechanisms of hepatitis C virus (HCV) infection and replication

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Impuls- und Vernetzungsfonds der Helmholtz-Gemeinschaft, SO-024

Identifizierung von Assemblierungsfaktoren des Hepatitis C Virus

■ Projektleitung: Menzel, Nicolas (Dr. rer. nat.); Förderung: HiLF MHH

Interaktion des Hepatitis-C-Virus mit Lipoproteinen und deren Rolle für die Infektion und Viruspersistenz

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.), MHH; Förderung: DFG, SFB900 Teilprojekt A6

Bedeutung der Hepatitis C Virus Hüllproteine für Assemblierung und Freisetzung infektiöser Viren

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.) Steinmann, Eike (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Sarrazin, Christoph (Prof. Dr. med.), Universität Frankfurt; Förderung: DFG PI 734/2-1 und STE 1954/1-1

Einfluss von Ciclosporin A auf das Hepatitis C Nichtstrukturprotein NS2

■ Projektleitung: Ciesek, Sandra (PD. Dr. med.); Förderung: DFG CI 171/2-1

Viral frontiers - species barriers of hepatitis C virus replication

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: EU, VIRAFRONT 281473

Originalpublikationen

Ciesek S, von Hahn T, Colpitts CC, Schang LM, Friesland M, Steinmann J, Manns MP, Ott M, Wedemeyer H, Meuleman P, Pietschmann T, Steinmann E. The green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate (EGCG) inhibits hepatitis C virus (HCV) entry. Hepatology; 2011;54(6):1947-1955

Ciesek S, Westhaus S, Wicht M, Wappler I, Henschen S, Sarrazin C, Hamdi N, Abdelaziz AI, Strassburg CP, Wedemeyer H, Manns MP, Pietschmann T, von Hahn T. Impact of intra- and interspecies variation of occludin on its function as coreceptor for authentic hepatitis C virus particles. J Virol; 2011;85(15):7613-7621

Doerrbecker J, Friesland M, Ciesek S, Erichsen TJ, Mateu-Gelabert P, Steinmann J, Steinmann J, Pietschmann T, Steinmann E. Inactivation and survival of hepatitis C virus on inanimate surfaces. J Infect Dis; 2011;204(12):1830-1838

Frentzen A, Huging K, Bitzegeio J, Friesland M, Haid S, Gentzsch J, Hoffmann M, Lindemann D, Zimmer G, Zielecki F, Weber F, Steinmann E, Pietschmann T. Completion of hepatitis C virus replication cycle in heterokaryons excludes dominant restrictions in human non-liver and mouse liver cell lines. PLoS Pathog; 2011;7(4):e1002029

Gentzsch J, Hinkelmann B, Kaderali L, Irschik H, Jansen R, Sasse F, Frank R, Pietschmann T. Hepatitis C virus complete life cycle screen for identification of small molecules with pro- or antiviral activity. Antiviral Res; 2011;89(2):136-148

Lupberger J, Zeisel MB, Xiao F, Thumann C, Fofana I, Zona L, Davis C, Mee CJ, Turek M, Gorke S, Royer C, Fischer B, Zahid MN, Lavillette D, Fresquet J, Cosset FL, Rothenberg SM, Pietschmann T, Patel AH, Pessaux P, Doffoel M, Raffelsberger W, Poch O, McKeating JA, Brino L, Baumert TF. EGFR and EphA2 are host factors for hepatitis C virus entry and possible targets for antiviral therapy. Nat Med; 2011;17(5):589-595

Paulmann D, Steinmann J, Becker B, Bischoff B, Steinmann E, Steinmann J. Virucidal activity of different alcohols against murine norovirus, a surrogate of human norovirus. J Hosp Infect; 2011;79(4):378-379

Ruhl M, Chhatwal P, Strathmann H, Kuntzen T, Bankwitz D, Skibbe K, Walker A, Heinemann FM, Horn PA, Allen TM, Hoffmann D, Pietschmann T, Timm J. Escape from a Dominant HLA-B*15-Restricted CD8+ T Cell Response against Hepatitis C Virus Requires Compensatory Mutations outside the Epitope. J Virol; 2012;86(2):991-1000

Steinmann E, Ciesek S, Friesland M, Erichsen TJ, Pietschmann T. Prolonged survival of hepatitis C virus in the anesthetic propofol. Clin Infect Dis; 2011;53(9):963-964

Steinmann J, Kaase M, Gatermann S, Popp W, Steinmann E, Damman M, Paul A, Saner F, Buer J, Rath P. Outbreak due to a Klebsiella pneumoniae strain harbouring KPC-2 and VIM-1 in a German university hospital, July 2010 to January 2011. Euro Surveill; 2011;16(33):19944

von Hahn T, Schulze A, Chicano Wust I, Heidrich B, Becker T, Steinmann E, Helfritz FA, Rohrmann K, Urban S, Manns MP, Pietschmann T, Ciesek S. The novel immunosuppressive protein kinase C inhibitor sotrastaurin has no pro-viral effects on the replication cycle of hepatitis B or C virus. PLoS One; 2011;6(9):e24142

Abstracts

2011 wurden 16 Abstracts publiziert.

Promotionen

Bankwitz, Dorothea (Dr. rer. nat. M.Sc.): Role of the hypervariable regions of hepatitis C virus for immune recognition and viral fitness.

Gentzsch, Juliane (Dr. rer. nat.): Perturbation of pathogen and host cell for characterization of hepatitis C virus assembly pathways.

Stipendien

Hüging, Kathrin: ZIB Stipendium.

Frentzen, Anne: IRTG 1273 Stipendium.

Wissenschaftspreise

Steinmann, Eike: Jürgen-Wehland-Preis, Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung.

Steinmann, Eike: Hygiene-Preis, Rudolf-Schülke-Stiftung.

Ciesek, Sandra: Präventionspreis, DGMI.

Bitzegeio, Julia: Promotionspreis, Förderverein Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung.

Auszeichnungen

Pfänder, Stephanie: Studienpreis, Novartis-Stiftung

Pietschmann, Thomas: ERC Starting Grant

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.): Mitherausgeber (Editorial Board member) von Journal of Virology, Journal of Hepatology und Hepatology; Gutachter der DFG, Sander Stiftung, Israel Science Foundation und für verschiedener Fachjournale wie beispielsweise Nature, PLoS Pathogens, Gastroenterology, Hepatology, Journal of Virology und andere.

Patente

Pietschmann, Thomas, Menzel, Nicolas: Use of Inhibitors of Phospholipase A2 for the Treatment or Prevention of Hepatitis C Infection.

Institut für Infektionsimmunologie

Leiter: Prof. Dr. Tim Sparwasser

Tel.: 0511/220027-201 • E-Mail: sparwasser.office@mh-hannover.de • www.twincore.de/infektionsimmunologie/

Forschungsprofil

Am Institut für Infektionsimmunologie am Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung, Twincore, beschäftigen sich derzeit ca. 25 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-Type 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-type 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

Foxp3+ regulatorische T Zellen unterdrücken spezifische Immunantworten gegen Fremd- und Selbstantigene

Das Immunsystem von Wirbeltieren stellt ein hochentwickeltes und dynamisches Netzwerk dar, welches grob in adaptive und angeborene Elemente gruppiert werden kann. Diese kommunizieren untereinander und schützen so den Organismus kontinuierlich vor potentiellen Bedrohungen. Da die Aktivierung von T- und B Zellen des adaptiven Immunsystems über zufällig erzeugte Genprodukte gesteuert wird, stellt die Diskriminierung von „Selbst" und „Nicht-Selbst" eine zentrale Voraussetzung für unser Überleben dar. Zusammen mit einer Risikobewertung, welche vorwiegend durch Zellen des angeborenen Immunsystems vorgenommen wird, gelingt dem Immunsystem hierdurch die gezielte Attacke gefährlicher Krankheitserreger sowie entarteter Körperzellen, während gleichzeitig harmloses körpereigenes Gewebe, kommensale Mikroorganismen, sowie harmlose Nahrungsmittel- und Umweltantigene ignoriert werden. Störungen dieser sensiblen Balancefindung können zur Entwicklung von Allergien, Autoimmunkrankheiten und Tumoren beitragen. CD4+Foxp3+ regulatorischen T Zellen (Tregs) kommt bei der Aufrechterhaltung von Toleranz durch noch nicht vollständig geklärte Mechanismen eine Schlüsselrolle zu, da sie sowohl direkt in die adaptive Immunantwort als auch in die Risikobewertung eingreifen können. Ein genetisch bedingter Verlust der Treg Funktion resultiert in tödlicher Autoimmunität. Viele menschliche Tumorerkrankungen gehen jedoch mit einer Vermehrung von Foxp3+ Tregs einher, welches negativ mit der Prognose korreliert ist. Tregs stehen im Verdacht, die Eliminierung entarteter Körperzellen außer Kraft zu setzen und so die Tumorgenese zu fördern, sowie Immuntherapien wie z.B. Impfungen gegen Tumorantigene unwirksam zu machen. Die Rolle der bislang wenig erforschten und selten vorkommenden CD8+Foxp3+ T Zellen ist hierbei noch unklar. Therapeutische Agenzien zur Inaktivierung oder Eliminierung von Foxp3+ Tregs stellen vielversprechende Ansätze dar, die bereits klinisch erprobt werden. Bisherige Strategien wiesen jedoch - vermutlich aufgrund mangelnder Spezifität - nur geringe therapeutische Erfolge auf, so dass das klinische Potenzial Treg-selektiver Therapien bislang ungeklärt ist. Durch Verwendung Bakterieller Artifizieller Chromosomen (BAC)-transgener DEREG Mäuse, welche einen eGFP-gekoppelten hochaffinen Diphtheria Toxin Rezeptor unter Kontrolle des foxp3 Locus exprimieren, konnten wir zeigen, dass die selektive therapeutische Depletion von Foxp3+ Tregs mittels Diphtherie Toxin (DT) zu einem drastischen Rückgang des Wachstums etablierter B16 Melanome führt (Klages/Mayer et al. (a)). Treg Depletion verstärkte zudem die Wirkung repetitiver Impfungen gegen Tumorantigene und führte in einzelnen Mäusen zu einer völligen Abstoßung des aggressiven und schwach immunogenen B16 Melanoms (a). Da ähnliche Versuche mit bisher verfügbaren Agenzien wie z.B. depletierenden anti-CD25 Antikörpern in der Literatur ohne Wirkung beschrieben sind, deutet dies darauf hin, dass das therapeutische Potenzial der Treg Manipulation bei Tumorerkrankungen aufgrund mangelnder Spezifität bisher möglicherweise drastisch unterschätzt wurde. Um zu prüfen, ob der bislang wenig erforschte CD8+Foxp3+ Subtyp an der Suppression von Immunität gegenüber Selbst-/Tumorantigenen beteiligt ist, wurden diese verhältnismäßig selten vorkommenden Zellen explizit näher untersucht. Im Gegensatz zu CD4+Foxp3+ Tregs (a) konnte keine drastische Expansion von CD8+Foxp3+ T Zellen im B16 Melanom festgestellt werden. Zudem deuten deren schwache suppressive Funktion und streng kontrollierte Entstehung (Mayer et al. (b)) auf eine untergeordnete Beteiligung von CD8+Foxp3+ T Zellen in der Aufrechterhaltung von Toleranz gegenüber Tumorantigenen hin. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass CD8+Foxp3+ T Zellen unter anderen Bedingungen expandieren und/oder zur Immunregulation beitragen.

Vor kurzem wurde die Existenz immunsuppressiver CD11b+F4/80+Foxp3+ Makrophagen und deren Beteiligung bei der Immunevasion des B16 Melanoms postuliert (Zorro-Manrique et al. J Exp Med 2011). Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Depletion von Foxp3+ Makrophagen in DT-behandelten DEREG Mäusen zu den eindrucksvollen therapeutischen Effekten im Melanommodell (a) beitragen. Bei eingehender Untersuchung dieser Fragestellung fanden

wir jedoch keine Hinweise für Foxp3 Expression in CD11b+ Zellen der Milz und des Knochenmarks unbehandelter Mäuse und entsprechend auch keine Depletion von Makrophagen in DT-behandelten DEREG Mäusen (c). Auch konnten wir keine Foxp3 Expression in den aus Knochenmark generierten Makrophagen nachweisen (c). Um auszuschließen, dass Foxp3+ Makrophagen nur während immunevasiver Mechanismen des B16 Melanoms entstehen, wurden auch Mäuse mit etabliertem B16 Melanom näher untersucht. Erneut konnten Foxp3+ Makrophagen weder in lymphoiden Organen noch im Tumorgewebe selbst nachgewiesen werden (c). Foxp3+ Zellen, welche das Tumorgewebe infiltrieren, exprimierten die T Zellmarker CD4 und CD3 (Abb. 1; a), zeigen jedoch keine Co-Expression von CD11b oder F4/80 (c). Zudem wiesen RagKO Mäuse, welche keine T Zellen und keine Foxp3+ Tregs entwickeln können, wie zu erwarten keine Foxp3 Signale auf (c). Neben Makrophagen wurde in der Literatur auch vereinzelt Foxp3 Expression in epithelialen Zellen diskutiert. Hierfür konnten aber bislang keine stichhaltigen und unabhängigen Beweise gefunden werden.

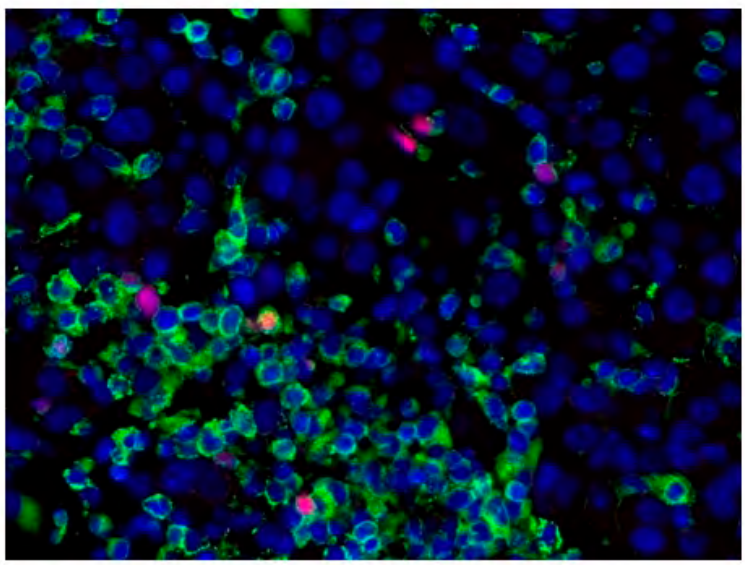


Abb. 1: Immunfluoreszenzfärbung an B16 Melanom Schnitten aus Wildtyp Mäusen. Blau: Kernfärbung; rot: Färbung Foxp3 als Marker für Tregs; grün: CD3 als Marker für T Zellen

Zusammenfassend ist die Expression von Foxp3 in der Maus daher mit Ausnahme einer minimalen Population von CD8+ T Zellen auf CD4+ Tregs beschränkt, welche Tumor-spezifische Immunantworten unterdrücken (a-c). Die spezifische Eliminierung oder Inaktivierung von CD4+Foxp3+ Tregs könnte ein vielversprechendes therapeutisches Potenzial bei Tumorerkrankungen darstellen und herkömmliche Immuntherapien wie z.B. Vakzinierungen gegen Tumorantigene deutlich wirksamer machen. Diese Erkenntnisse haben somit weitreichende Konsequenzen für die Entwicklung neuer Impfungen gegen Pathogene und Tumor-Antigene im Menschen.

(a) Klages K.*, Mayer C.T.* et al. Cancer Res. 70(20):7788-99. 2010; (b) Mayer C.T. et al. Eur J Immunol. 41(3):716-25. 2011; (c) Mayer C.T. et al. Blood 119:1314-1315. 2012; * Geteilte Erstautorenschaft

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim, (Prof. Dr.); Förderung: DFG: SFB456 (a), SFB587(b), SFB900 (b) und KFO250 (c); Studienstiftung des Deutschen Volkes (a-c)

Weitere Forschungsprojekte

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

Untersuchung der Rolle regulatorischer Immunzellen in der allergischen Immunantwort der Lunge
- Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: DFG SFB 587

Die Rolle von Dendritischen Zellen bei der Integration von Toll-like-Rezeptor vermittelten Signalwegen in pro- und anti-inflammatorische T-Zell Antworten im Darm
- Projektleitung: Lochner, Matthias (Dr.); Sparwasser, Tim, (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Novel DC-based vaccines for breast cancer
- Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: EuroTransBio

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.), Molecular Cell Biology, VUmc, Amsterdam; Förderung: EU

Dendritic Cells for novel Immunotherapies
- Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Manz, Markus (Prof. Dr.), IRB Bellinzona; Förderung: EU

E. faecalis CECT7121 als neue Adjuvante Strategie
- Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: DAAD PROALAR

Molecular and cellular requirements for the development and function of Th17 and Treg subpopulations
- Projektleitung: Lochner, Matthias (Dr.); Kooperationspartner: Eberl, Gérard, (Ph.D), Institut Pasteur, Paris; Förderung: DAAD PROCOPE

Evaluation of the activity of a library of small molecules on Tregs
- Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: DAAD

The role of TLR signalling in dendritic cell and macrophage-mediated host defence against pneumococcal infection
- Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr); Förderung: IRTG 1273

Role of dendritic cell subsets in curbing asthma pathology
- Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: GRK1441

Targeting of regulatory T cells
- Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: Studienstiftung des deutschen Volkes

Analysis of dendritic cell function in vivo
- Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: Boehringer Ingelheim Fonds

Mechanisms of host-pathogen interaction and immune regulation in intestinal infections with Citrobacter rodentium

- Projektleitung: Lochner, Matthias (Dr.); Förderung: ZIB / MHH

Role of human DC-SIGN in anti-fungal immunity

- Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: ZIB / MHH

Role of TLR7 signalling on DCs in VSV infection

- Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: ZIB / MHH

Immune mechanisms involved in suppressing asthma post infection by Salmonella typhimurium

- Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: Molecular Medicine / MHH

Gezielte Aktivierung von regulatorischen T Zellen

- Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft

Originalpublikationen

Baru AM, Krishnaswamy JK, Rathinasamy A, Scherr M, Eder M, Behrens GM. Dendritic cells derived from HOXB4-immortalized hematopoietic bone marrow cells. Exp Biol Med (Maywood); 2011;236(11):1291-1297

Berod L, Heinemann C, Heink S, Escher A, Stadelmann C, Drube S, Wetzker R, Norgauer J, Kamradt T. PI3Kgamma deficiency delays the onset of experimental autoimmune encephalomyelitis and ameliorates its clinical outcome. Eur J Immunol; 2011;41(3):833-844

Beyer M, Thabet Y, Muller RU, Sadlon T, Classen S, Lahl K, Basu S, Zhou X, Bailey-Bucktrout SL, Krebs W, Schonfeld EA, Bottcher J, Golovina T, Mayer CT, Hofmann A, Sommer D, Debey-Pascher S, Endl E, Limmer A, Hippen KL, Blazar BR, Balderas R, Quast T, Waha A, Mayer G, Famulok M, Knolle PA, Wickenhauser C, Kolanus W, Schermer B, Bluestone JA, Barry SC, Sparwasser T, Riley JL, Schultze JL. Repression of the genome organizer SATB1 in regulatory T cells is required for suppressive function and inhibition of effector differentiation. Nat Immunol; 2011;12(9):898-907

Blankenhaus B, Klemm U, Eschbach ML, Sparwasser T, Huehn J, Kühl AA, Loddenkemper C, Jacobs T, Breloer M. Strongyloides ratti Infection Induces Expansion of Foxp3+ Regulatory T Cells That Interfere with Immune Response and Parasite Clearance in BALB/c Mice. J Immunol; 2011;186(7):4295-4305

Cassani B, Villablanca EJ, Quintana FJ, Love PE, Lacy-Hulbert A, Blaner WS, Sparwasser T, Snapper SB, Weiner HL, Mora JR. Gut-tropic T Cells that Express Integrin alpha4beta7 and CCR9 are Required for Induction of Oral Immune Tolerance in Mice. Gastroenterology; 2011;141(6):2109-2118

Dietze KK, Zelinskyy G, Gibbert K, Schimmer S, Francois S, Myers L, Sparwasser T, Hasenkrug KJ, Dittmer U. Transient depletion of regulatory T cells in transgenic mice reactivates virus-specific CD8+ T cells and reduces chronic retroviral set points. Proc Natl Acad Sci U S A; 2011;108(6):2420-2425

Eberlein J, Davenport B, Nguyen TT, Victorino F, Sparwasser T, Homann D. Multiple Layers of CD80/86-Dependent Costimulatory Activity Regulate Primary, Memory and Secondary LCMV-Specific T Cell Immunity. J Virol; 2012;86(4):1955-1970

Hackl D, Loschko J, Sparwasser T, Reindl W, Krug AB. Activation of dendritic cells via TLR7 reduces Foxp3 expression and suppressive function in induced Tregs. Eur J Immunol; 2011;41(5):1334-1343

Hadis U, Wahl B, Schulz O, Hardtke-Wolenski M, Schippers A, Wagner N, Müller W, Sparwasser T, Förster R, Pabst O. Intestinal tolerance requires gut homing and expansion of FoxP3+ regulatory T cells in the lamina propria. Immunity; 2011;34(2):237-246

Hellingman A, van der Vlugt L, Lijkwan M, Bastiaansen A, Sparwasser T, Smits H, Hamming J, Quax P. A limited role for regulatory T cells in post-ischemic neovascularization. J Cell Mol Med; 2012;16(2):328-336

Kastenmuller W, Gasteiger G, Subramanian N, Sparwasser T, Busch DH, Belkaid Y, Drexler I, Germain RN. Regulatory T Cells Selectively Control CD8+ T Cell Effector Pool Size via IL-2 Restriction. J Immunol; 2011;187(6):3186-3197

Lo Re S, Lecocq M, Uwambayinema F, Yakoub Y, Delos M, Demoulin JB, Lucas S, Sparwasser T, Renauld JC, Lison D, Huaux F. PDGF-Producing CD4+ Foxp3+ Regulatory T Lymphocytes Promote Lung Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med; 2011;184(11):1270-1281

Mayer CT, Floess S, Baru AM, Lahl K, Huehn J, Sparwasser T. CD8+ Foxp3+ T cells share developmental and phenotypic features with classical CD4+ Foxp3+ regulatory T cells but lack potent suppressive activity. Eur J Immunol; 2011;41(3):716-725

McNally A, Hill GR, Sparwasser T, Thomas R, Steptoe RJ. CD4+CD25+ regulatory T cells control CD8+ T-cell effector differentiation by modulating IL-2 homeostasis. Proc Natl Acad Sci U S A; 2011;108(18):7529-7534

Navid F, Boniotto M, Walker C, Ahrens K, Proksch E, Sparwasser T, Müller W, Schwarz T, Schwarz A. Induction of Regulatory T Cells by a Murine beta-Defensin. J Immunol; 2012;188(2):735-743

Olivier A, Sainz-Perez A, Dong H, Sparwasser T, Majlessi L, Leclerc C. The adjuvant effect of TLR agonists on CD4(+) effector T cells is under the indirect control of regulatory T cells. Eur J Immunol; 2011;41(8):2303-2313

Panzer M, Sitte S, Wirth S, Drexler I, Sparwasser T, Voehringer D. Rapid In Vivo Conversion of Effector T Cells into Th2 Cells during Helminth Infection. J Immunol; 2012;188(2):615-623

Paust HJ, Ostmann A, Erhardt A, Turner JE, Velden J, Mittrucker HW, Sparwasser T, Panzer U, Tiegs G. Regulatory T cells control the Th1 immune response in murine crescentic glomerulonephritis. Kidney Int; 2011;80(2):154-164

Pellegrini M, Calzascia T, Toe JG, Preston SP, Lin AE, Elford AR, Shahinian A, Lang PA, Lang KS, Morre M, Assouline B, Lahl K, Sparwasser T, Tedder TF, Paik JH, DePinho RA, Basta S, Ohashi PS, Mak TW. IL-7 engages multiple mechanisms to overcome chronic viral infection and limit organ pathology. Cell; 2011;144(4):601-613

Sawa S, Lochner M, Satoh-Takayama N, Dulauroy S, Berard M, Kleinschek M, Cua D, Di Santo JP, Eberl G. RORgammat(+) innate lymphoid cells regulate intestinal homeostasis by integrating negative signals from the symbiotic microbiota. Nat Immunol; 2011;12(4):320-326

Schwarz A, Navid F, Sparwasser T, Clausen BE, Schwarz T. In vivo reprogramming of UV radiation-induced regulatory T-cell migration to inhibit the elicitation of contact hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol; 2011;128(4):826-833

Seung E, Cho JL, Sparwasser T, Medoff BD, Luster AD. Inhibiting CXCR3-Dependent CD8+ T Cell Trafficking Enhances Tolerance Induction in a Mouse Model of Lung Rejection. J Immunol; 2011;186(12):6830-6838

Stagg J, Divisekera U, Duret H, Sparwasser T, Teng MW, Darcy PK, Smyth MJ. CD73-Deficient Mice Have Increased Antitumor Immunity and Are Resistant to Experimental Metastasis. Cancer Res; 2011;71(8):2892-2900

Tacken PJ, Ginter W, Berod L, Cruz LJ, Joosten B, Sparwasser T, Figdor CG, Cambi A. Targeting DC-SIGN via its neck region leads to prolonged antigen residence in early endosomes, delayed lysosomal degradation and cross-presentation. Blood; 2011;118(15):4111-4119

Tse BW, Russell PJ, Lochner M, Förster I, Power CA. IL-18 Inhibits Growth of Murine Orthotopic Prostate Carcinomas via Both Adaptive and Innate Immune Mechanisms. PLoS One; 2011;6(9):e24241

Vaeth M, Gogishvili T, Bopp T, Klein M, Berberich-Siebelt F, Gattenloehner S, Avots A, Sparwasser T, Grebe N, Schmitt E, Hunig T, Serfling E, Bodor J. Regulatory T cells facilitate the nuclear accumulation of inducible cAMP early repressor (ICER) and suppress nuclear factor of activated T cell c1 (NFATc1). Proc Natl Acad Sci U S A; 2011;108(6):2480-2485

Weiss EM, Schmidt A, Vobis D, Garbi N, Lahl K, Mayer CT, Sparwasser T, Ludwig A, Suri-Payer E, Oberle N, Krammer PH. Foxp3-mediated suppression of CD95L expression confers resistance to activation-induced cell death in regulatory T cells. J Immunol; 2011;187(4):1684-1691

Wheeler K, Tardif S, Rival C, Luu B, Bui E, Del Rio R, Teuscher C, Sparwasser T, Hardy D, Tung KS. Regulatory T cells control tolerogenic versus autoimmune response to sperm in vasectomy. Proc Natl Acad Sci U S A; 2011;108(18):7511-7516

Wilhelm C, Hirota K, Stieglitz B, Van Snick J, Tolaini M, Lahl K, Sparwasser T, Helmby H, Stockinger B. An IL-9 fate reporter demonstrates the induction of an innate IL-9 response in lung inflammation. Nat Immunol; 2011;12(11):1071-1077

Woller N, Knocke S, Mundt B, Gürlevik E, Strüver N, Kloos A, Boozari B, Schache P, Manns MP, Malek NP, Sparwasser T, Zender L, Wirth TC, Kubicka S, Kühnel F. Virus-induced tumor inflammation facilitates effective DC cancer immunotherapy in a Treg-dependent manner in mice. J Clin Invest; 2011;121(7):2570-2582

Übersichtsarbeiten

Berod L, Puttur F, Huehn J, Sparwasser T. Tregs in infection and vaccinology: heroes or traitors? Microb Biotechnol; 2012;5(2):260-269

Lahl K, Sparwasser T. In vivo depletion of FoxP3+ Tregs using the DEREG mouse model. Methods Mol Biol; 2011;707:157-172

Lochner M. Tertiary lymphoid tissues in the colon: friend and foe. Gut Microbes; 2011;2(3):193-197

Ohnmacht C, Marques R, Presley L, Sawa S, Lochner M, Eberl G. Intestinal microbiota, evolution of the immune system and the bad reputation of pro-inflammatory immunity. Cell Microbiol; 2011;13(5):653-659

Abstracts

2011 wurden 14 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.

Wissenschaftspreise

Lochner, Matthias, (Dr.): "Paper of the month"-Preis des HZI, Braunschweig.

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 "LISA" (DAAD); Gutachter der DFG, EU (EULARINET), Israel Science Foundation, Stiftung Rheinland-Pfalz für Innovation, Telethon (Italien), The Wellcome Trust, Bonner Forum Biomedizin, Boehringer Ingelheim Foundation, Studienstiftung des deutschen Volkes; Archives of Microbiology, ASH, BioTechniques, Blood, Clinical Cancer Research, European Journal of Immunology, Experimental Dermatology, Expert Review of Vaccines, FEMS Immunology & Medical Microbiology, Frontiers in Immunological Tolerance (Editorial Board), Future Medicine , Future Microbiology,

Gastroenterology, Genesis, Human Immunology, Immunobiology, Immunology, Immunology Letters, International Archives of Allergy and Immunology, J. Allergy Clin. Immunol., J. Clin. Invest., J. Immunology, J. of Neuroinflammation, J. Immunol. Methods, Journal of Investigative Dermatology, Life Sciences, Mucosal Immunology, Nature Immunology, PlosOne, PNAS, Transgenic Research, Trends in Immunology.

Abteilung Pathophysiologie bakterieller Biofilme

Leiter: Prof. Dr. Susanne Häußler

Tel.: 0511-220027212 und 0531-61813150 • E-Mail: haeussler.susanne • 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 intensivierter 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 Antibiotika-resistenten Bakterien und 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 antibiotikaresistenten und chronischen Biofilm-Infektionen wirksam sind.

Forschungsprojekte

Quantitative und qualitative Genexpression in Pseudomonas aeruginosa Biofilmen

Die Untersuchung der bakteriellen Genexpression in Abhängigkeit von verschiedenen Umweltbedingungen ermöglicht neue Einblicke in Mechanismen der bakteriellen Wahrnehmung und Anpassung an verschiedene Habitate. In diesem Zusammenhang ist die Frage nach der Biofilm-spezifischen Genregulation von besonderer Bedeutung, da das Wachstum innerhalb von Biofilmen eine Hauptursache für das Entstehen von chronisch persistierenden Infektionen ist. Chronische Infektionen sind schwer zu therapieren, da die Erreger nicht nur gegenüber der Immunantwort des Menschen, sondern auch gegenüber antimikrobellen Therapien weitestgehend resistent sind. Ein Beispiel einer besonders schweren chronischen bakteriellen Infektion ist die Infektion der Lunge von Mukoviszidose-Patienten mit dem opportunistischen Erreger Pseudomonas aeruginosa.

Für die Entwicklung von neuen alternativen Therapiestrategien, die auch gegenüber chronischen Infektionen wirksam sind, ist detailliertes Wissen über bakterielle Anpassungsstrategien an das Biofilmwachstum essentiell. Mit dem Ziel, diese Anpassungsmechanismen zu verstehen und Zielstrukturen für Anti-Biofilm Aktivitäten zu identifizieren, haben wir in diesem Projekt P. aeruginosa Biofilme unter standardisierten Bedingungen kultiviert und das globale Transkriptionsprofil mittels RNA Sequenzierung untersucht.

Gesamt RNA wurde zu diesem Zweck aus zwei biologischen Replikaten von planktonischen Kulturen aus der späten exponentiellen und der stationären Wachstumsphase und von 24 und 48 Stunden alten Biofilm Kulturen isoliert. Nach der Entfernung der ribosomalen RNA wurden Strang-spezifische cDNA Bibliotheken generiert und in einem Illumina GenomeAnalyzer sequenziert. Die Roh-Daten bestanden aus 84.1 Millionen kurzen Sequenzen mit einer Länge von 36 Nukleotiden. Zur Visualisierung der genom-weiten Abdeckung wurden verschiedene Methoden zur Strang-spezifischen

Zuordnung der kurzen RNA Sequenzen zum PA14 Referenzgenom verwendet. Abbildung1 zeigt ein sogenanntes pile-up Profile, welches die Anzahl der kurzen Sequenzen, die der jeweiligen PA14 Genom-Sequenz zuzuordnen sind, zählt, während das sinister Profil nur die linken Enden der kurzen Sequenzläufe zählt.

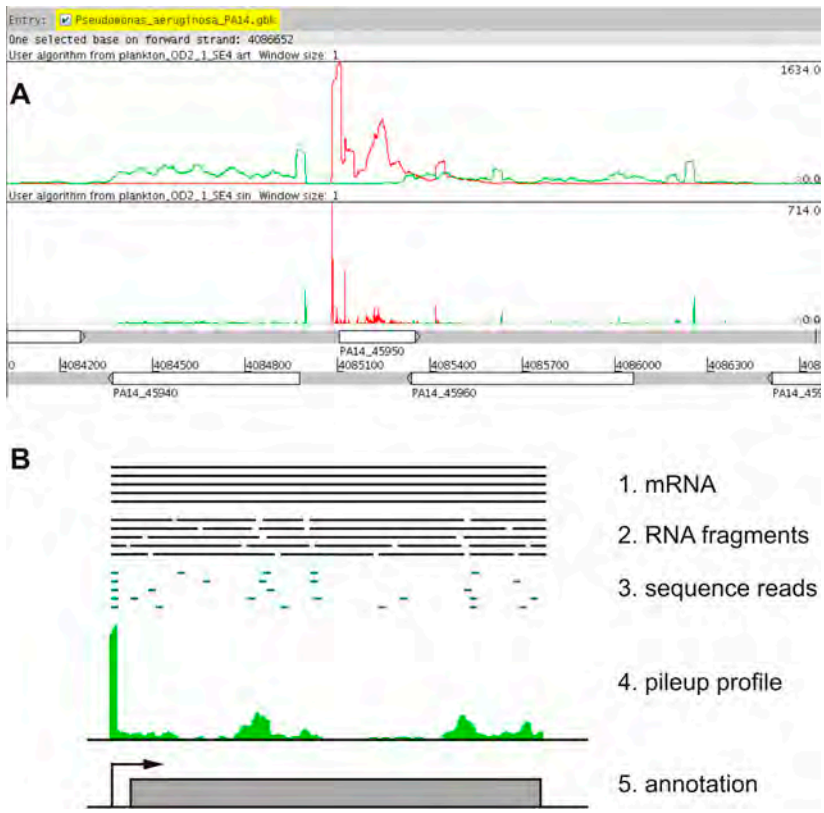


Abb. 1: Abdeckung des Referenzgenoms durch kurze sequence reads. A) Die Profile zeigen die Genomabdeckung auf dem Plus (rot) und dem Minus (grün) Strang des P. aeruginosa PA14 Genoms (visualisiert durch den Artemis genome browser). Das obere Profil repräsentiert ein sogenanntes pile-up Profil, welches die überlappenden sequence reads an der jeweiligen Position im Genom zählt. Im unteren sinister Profil werden nur die linken (5'-) Positionen gezählt. Die Genomannotation ist ebenfalls dargestellt, die Nummern zeigen die Position auf dem Genom an, und die weißen Boxen die Gene auf dem Plus Strang (obere Zeile Pfeil nach rechts) und dem Minus Strang (untere Zeile, Pfeil nach links). Die hier dargestellten Gene sind lasI (PA14_45940), rsaL (PA14_45950) and lasR (PA14_45960). B) Model für die Anreicherung der Transkriptenden: mRNA wird isoliert (1.), fragmentiert (2.) und die linken Enden der Fragmente werden auf einem Illumina GenomeAnalyzer sequenziert (3.). Da die Fragmente jeder einzelnen mRNA identische 5'-Enden produziert und alle anderen Fragmente zufällig verteilt sind, ergibt sich eine Anreicherung von Sequence reads am mRNA 5'-Ende (4.), welches dazu genutzt werden kann, Transkriptionsstartstellen vorherzusagen (5.).

Die vergleichende Analyse der RNA Sequenzdaten aus der späten exponentiellen und stationären planktonischen Wachstumsphase und der Biofilmkulturen stimmte im wesentlichen mit Trankriktomdaten aus verschiedenen anderen Studien überein, allerdings konnten wir zusätzlich Aussagen über die differentielle Regulation von sogenannten small regulatrory RNAs (sRNA) treffen.

Neben der zusätzlichen Information über die Expression von sRNA ist ein weiterer wichtiger Vorteil der RNA Sequenzierung gegenüber der Verwendung von Arrays die Möglichkeit neben quantitativen auch qualitative Daten

zum bakteriellen Transkriptom zu erhalten. Die qualitative Analyse der RNA Seq Daten zeigte eine Anreicherung am 5´-Ende der Transkripte und ermöglichte uns eine genom-weite akkurate Vorhersage der Transkriptionsstartstellen. Als ein Bespiel konnten wir zeigen, dass das Biosynthese-Operon, welches für die Produktion der Quorum Sensing Moleküle aus der Familie der 4-Quinolone verantwortlich ist, drei alternative Transkriptionsstartstellen aufweist, was eine neue Komplexizität der Genregulation in P. aeruginosa aufzeigt [Abbildung 2].

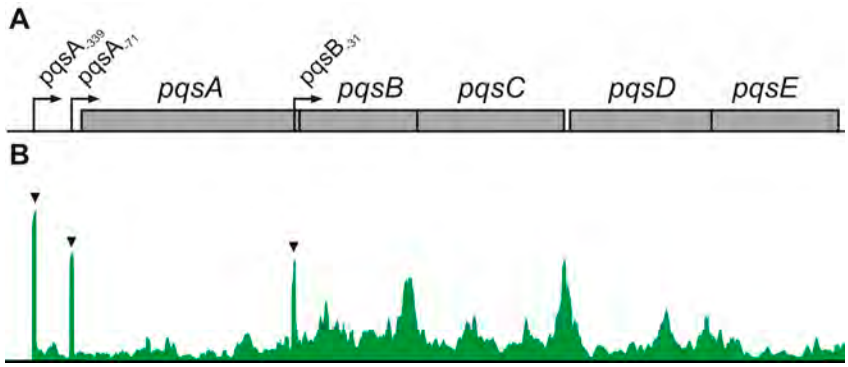


Abb. 2: Alternative Transkriptionsstartstellen (TSS) des PQS Biosynthese-Operons Oben: Model des PQS Biosynthese-Operons (pqsABCDE) mit drei alternativen TSS (Pfeile). Zahlen stehen für die Position des TSS relativ zum Start Codon. Unten: Sequenz-Abdeckung des PQS Operons. Alle Sequenzen wurden gepoolt und aufsummiert, um die jeweilige Abdeckung zu berechnen. Die TSS sind angereichert und stellen sich als scharfe Peaks dar (schwarze Dreiecke).

■ Projektleitung: Häußler, Susanne, (Prof. Dr. med.); Förderung: EU, HGF, 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, BMBF

Globale Phänotypisierung von Pseudomonas aeruginosa PA14.

■ Projektleitung: Häußler, Susanne, (Prof. Dr. med.); Förderung: HFG, BMBF

C-di-GMP Signalling in Pseudomonas aeruginosa.

■ Projektleitung: Häußler, Susanne, (Prof. Dr. med.); Förderung: Teilprojekt im SFB900

Morphologische Varianz in Pseudomonas aeruginosa.

■ Projektleitung: Häußler, Susanne, (Prof. Dr. med.); Förderung: Teilprojekt im IRTG 1372, DFG

Entwicklung von Inhibitoren zur Prävention und Behandlung von Biofilmhumanpathogenen Bakterien.

■ Projektleitung: Häußler, Susanne, (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: HZI, Sanofi, ITEM, LUH; Förderung: BMBF

Originalpublikationen

Schmidt J, Müsken M, Becker T, Magnowska Z, Bertinetti D, Möller S, Zimmermann B, Herberg FW, Jänsch L, Häussler S. The Pseudomonas aeruginosa chemotaxis methyltransferase CheR1 impacts on bacterial surface sampling. PLoS One 2011;6(3):e18184

Wei Q, Tarighi S, Dötsch A, Häussler S, Müsken M, Wright VJ, Camara M, Williams P, Haenen S, Boerjan B, Bogaerts A, Vierstraete E, Verleyen P, Schoofs L, Willaert R, De Groote VN, Michiels J, Vercammen K, Crabbe A, Cornelis P. Phenotypic and Genome-Wide Analysis of an Antibiotic-Resistant Small Colony Variant (SCV) of Pseudomonas aeruginosa. PLoS One 2011;6(12):e29276

Zaoui C, Overhage J, Löns D, Zimmermann A, Müsken M, Bielecki P, Pustelny C, Becker T, Nimtz M, Häussler S. An orphan sensor kinase controls quinolone signal production via MexT in Pseudomonas aeruginosa. Mol Microbiol 2012;83(3):536-547

Buchbeitrag, Monografie

Pommerenke C, Friedrich B, Johl T, Jänsch L, Häussler S, Klawonn F. A modified apriori algorithm for analysing high-dimensional gene data. In: Yin H, Wang W, Rayward-Smith VJ [Hrsg.]: Intelligent data engineering and automated learning - IDEAL 2011: 12th international conference, Norwich, UK, September 7-9, 2011 ; proceedings. Heidelberg u.a.: Springer, 2011. (Lecture notes in computer science). S. 236-243

Promotionen

Magnowska, Zofia (PhD): Membranes provide new insight into the pathogenicity of Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis, MHH-Signatur: D 78716

Master

Reichert, Olga (M.Sc. Biochemie): Quantifizierung bakterieller DNA-Basenmodifikationen mittels HPLC-gekoppelter Tandem-Massenspektrometrie.

Abstracts

2011 wurden 4 Abstracts publiziert.

Stipendien

Dötsch, Andreas, (Dr. rer. nat.): Reisestipendium für die FEMS in Genf.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Häußler, Susanne, (Prof. Dr. med.): Gutachtertätigkeiten für internationale Fachzeitschriften; Vorstand im ZIB - Zentrum für Infektionsbiologie; Vorstand in der Gradschool des HZI.

Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation IFB-Tx

Sprecher: Prof. Dr. Hermann Haller

Tel.: 0511/532-6319 • E-Mail: haller.hermann@mh-hannover.de • www.ifb-tx.de

TBefore the next starting line - we gather towards re-application

In 2007 we first introduced our concept of an integrated transplantation centre to the members of the External Advisory Board (EAB). Our main goal within the IFB program was to foster scientific excellence in clinical research, to strengthen translational research and to increase international competitiveness of transplantation research in Hannover. We were able to establish on the already existing foundations of clinical research a successful clinical research program. The clinical studies which were started within the IFB-Tx have gained national and international acceptance. Of major interest was the development of an attractive career program for young doctors in clinical research. The IFB-Tx was facing major problems because clinical research within the existing structures of German medicine is not easy. We established new structures for young doctors and successfully introduced many of them into transplantation research. Clinical programs were influenced by the IFB-Tx in a major way. Without the IFB-Tx we would not have been able to establish interdisciplinary clinical wards where transplanted patients are seen by the different specialties together. In addition, the new structures such as the Scientific Advisory Board (SAB), which we introduced, are now fully in action and have proven themselves as useful instruments for self-administration of research and clinical projects. In summary, the IFB-Tx is flourishing, active and we are well underway. On the other hand we are still facing major problems. The establishment of the Core facilities for clinical research in the transplantation area was successful. However, several of our researchers have already left the MHH and the IFB-Tx for new horizons. These changes of personnel hamper the development of the IFB-Tx and force us to adapt to new situations.

In 2012 the IFB-Tx is now considering a novel application to further pursue excellence in transplantation clinical research at the Hannover Medical School. Our strategic plan for the re-application was presented and outlined to the EAB at our last meeting. The members of the IFB-Tx and its boards had a successful retreat in October 2011. During this meeting a strategy for the re-application was developed. Presently the Scientific Advisory Board (SAB) and the Steering Committee (SC) members as well the Core facility members are meeting regularly to elaborate this strategic plan. Based on an analysis of strength and weaknesses of the IFB-Tx and its development over the last 4 years we will structure the new IFB-Tx according to the primary goals adjusted to the situation in 2012. The strategic goals of the new IFB-Tx will still be the same:

Excellent and focussed clinical research, integration of clinical programs and, most importantly, the recruitment of young doctors and scientists into an attractive career development program in transplantation research.

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). Der experimentelle Betrieb wurde im Januar 2010 aufgenommen. Die Mitarbeiteranzahl umfasst aktuell 23 Postdocs, PhD- und StrucMed-Studenten, technische sowie Verwaltungs-Angestellte. Die Finanzierung erfolgt derzeit über den IFB-Tx, sowie externe Drittmittelgeber, wie z.B. die Deutsche Forschungsgemeinschaft, der Europäischen Kommission oder verschiedenen Stiftungen. Die Doktoranden sind in der Hannover Biomedical Research School und dem StrucMed-Programm der MHH 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 der 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-basierten Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen führen. Ein besonderes Interesse liegt hierbei in der Entwicklung MikroRNA-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-basierten 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 identifizert und in Zukunft im Rahmen des IFB-Tx klinische Studien zur Modulation von Fibrose und/oder Organ-Ischämie initiiert werden. Zusätzlich fokussiert sich die Abteilung auf die Nutzbarmachung zirkulierender microRNAs als neue innovative Biomarker verschiedener Erkrankungen.

Forschungsprojekte

miR-24 reguliert kardiale Angiogenese nach Myokardinfarkt

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Todesursache in der industrialisierten Welt. Ein pathophysiologischer Myokardinfarkt (MI) induziert den Verlust kardialen Gewebes und führt zu Umbauprozessen im Herzen, die eine Fehlfunktion einleiten. Dabei wird insuffizienter Gefäßversorgung im Infarktgebiet eine wichtige Rolle zugeordnet. Allerdings ist die kardiale Gefäßbildung (Angiogenese) in ihren molekularen Signalwegen bisher wenig verstanden. Die Entdeckung sogenannter microRNAs (miRNAs, miRs), kleiner nicht-kodierender RNAs mit einer Länge von 19-25 Nukleotiden, hat eine neue Beeinflussung kardialer Signalwege etabliert. MiRNAs regulieren die Genexpression post-

transkriptional, indem inhibitorische Bindung an komplementäre messenger RNAs (mRNAs) erfolgt, die entweder den Abbau der mRNA oder einen Stopp der ribosomalen Proteintranslation auslöst (Abb.1). Deshalb können miRNAs ein wichtiger Baustein in der Entwicklung neuer Therapiestrukturen für die Gentherapie sein.

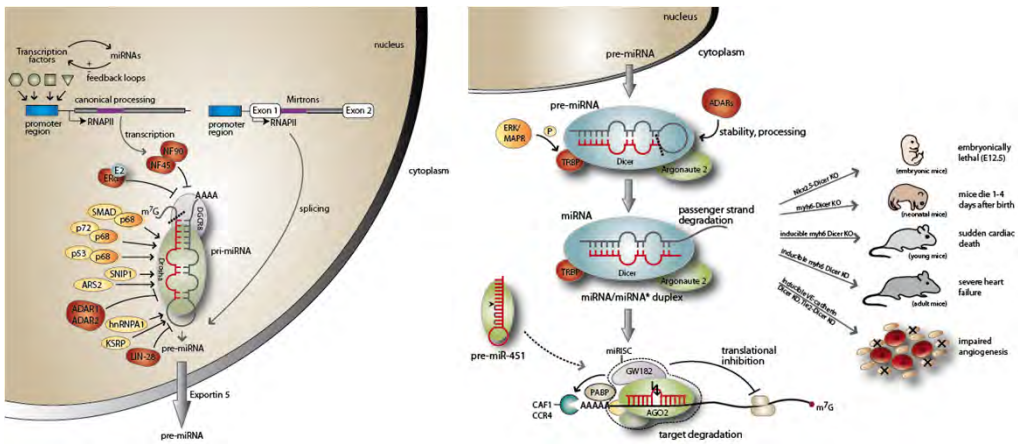


Abb. 1: MiRNA Biogenese und Funktion.

Endogene miR-24 wird überwiegend in kardialen Endothelzellen exprimiert und ist nach Myokardinfarkt im Mausmodell sowie nach Hypoxie in vitro hochreguliert (Abb. 2). Die verstärkte endotheliale miR-24 Expression induziert Apoptose (programmierter Zelltod), reduziert die Proliferationsrate und vermindert die Kapillarbildungsfähigkeit sowie Sprossungsaktivität endothelialer Zellen in einem Angiogeneseassay (Abb. 3).

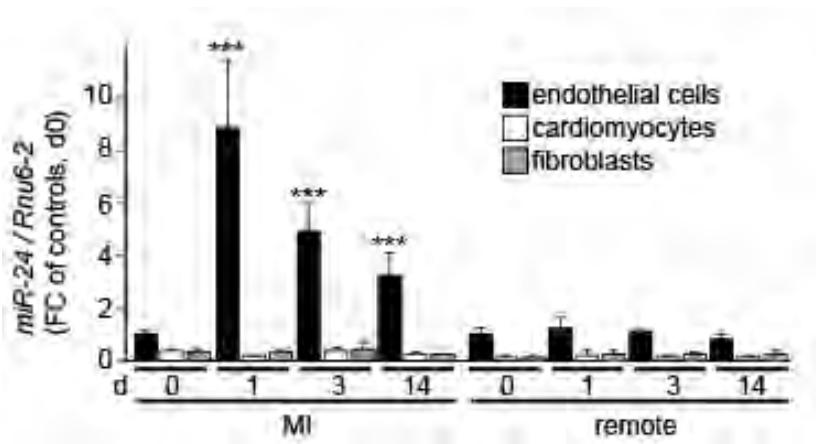


Abb. 2: miRNA-24 Expression in unterschiedlichen kardialen Zelltypen nach Myokardinfarkt.

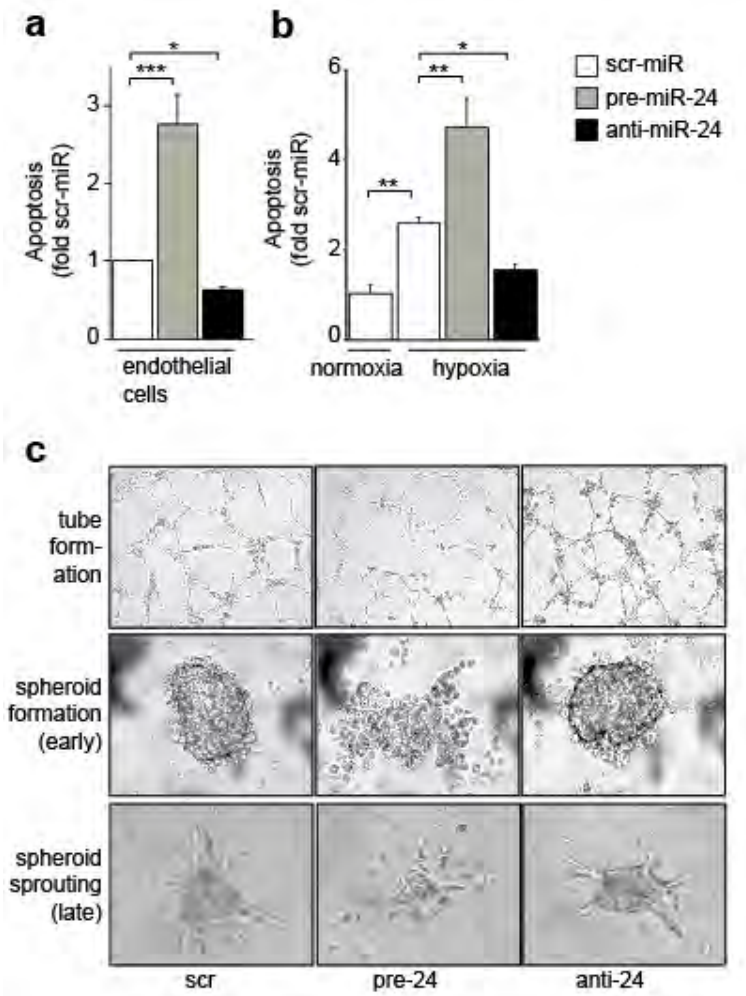


Abb. 3: Apoptose (a,b) und Angiogenese Assays (c) von Endothelzellen nach miR-24 Modulation.

Interessanterweise sind diese Effekte nicht in primären Kardiomyozyten oder Fibroblasten zu beobachten. Die funktionalen Defekte in Endothelzellen werden über die Repression miR-spezifischer Zielgene realisiert. MiR-24 inhibiert dabei die Expression des Transkriptionsfaktors GATA2 und der p21-aktivierten Kinase PAK4. Weiterführende Signalwege werden analog blockiert. GATA2 ist ein wichtiger Faktor für die Kontrolle von Apoptose und Angiogenese, wobei die Regulation direkter Effektoren wie Heme Oxygenase 1 (HMOX1) essentiell ist. Weiterhin wird über die miR-24 abhängige Modulation von PAK4 endotheliale Apoptose kontrolliert, da PAK4 anti-apoptosische Funktion aufweist, indem das Bad Protein phosphoryliert wird. Analog führen erhöhte miR-24 Expressionsniveaus im Zebrafisch zu starken vaskulären Defekten während der Entwicklung (Abb. 4). Diese wichtigen Erkenntnisse wurden anschliessend in einen therapeutischen Ansatz übertragen. Die spezifische Repression endogener miR-24 durch einen Antagonisten (Antagomir) in einem murinen MI-Modell erhöht die Kapillardichte im infarzierten Gewebe und erhält die kardiale Funktion (Abb. 5).

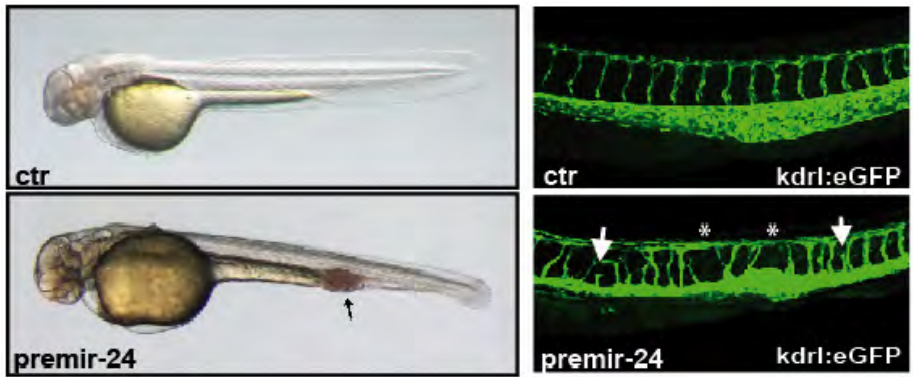


Abb. 4: Phenotypische Veränderungen im Zebrafisch nach miR-24 Überexpression. Gefäße sind in Grün dargestellt.

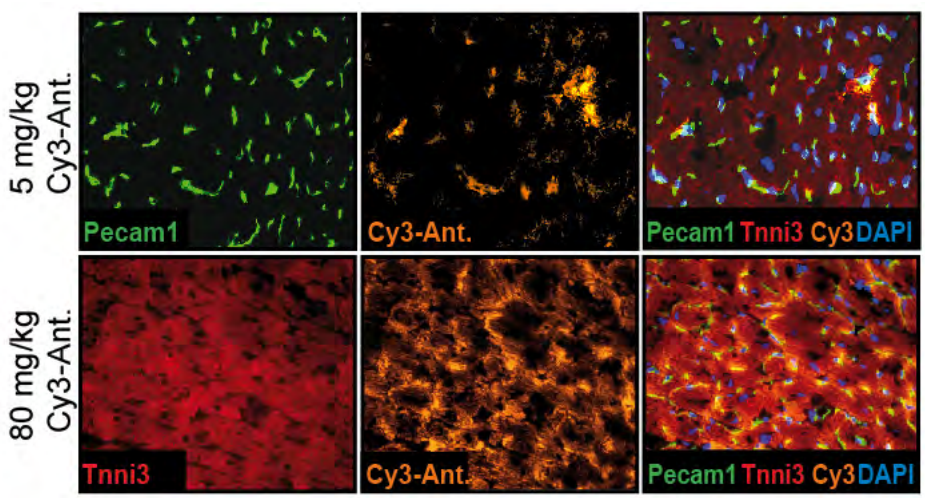


Abb. 5: Aufname von miRNA Antagonisten in das murine Herz nach intravenöser Applikation.

Zusammenfassend zeigen die Erkenntnisse dieser Arbeit eine wichtige Funktion für miR-24 in der Regulation endothelialer Apoptose und Angiogenese. Ein translationales Therapieverfahren verdeutlicht zudem die Möglichkeit einer klinischen Anwendung. Die Studie wurde 2011 im Journal Circulation publiziert (Fiedler et al., Circulation. 2011 Aug 9;124(6):720-30).

■ Projektleitung: Fiedler, Jan (Dr.); Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Bauersachs, Johann (Prof. Dr.), Kardiologie, MHH Martin, Ulrich (Prof. Dr.), Herz-Thorax-Chirurgie, MHH Tuschl, Thomas (Prof. Dr.), Rockefeller Institute, New York, USA Engelhardt, Stefan (Prof. Dr. Dr.), Technische Universität München Schulze-Merker, Stefan (Prof. Dr.), Hubrechts Institute, Utrecht, Niederlande; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Einfluss von microRNAs auf endotheliale Vorläuferzellen

- Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: DFG

MicroRNA-basierter Crosstalk zwischen Fibroblasten und Kardiomyozyten

- Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: DFG

Osteopontin-regulierte MicroRNAs bei kardialer Fibrose

- Projektleitung: Lorenzen, Johan (PD Dr.); Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: DFG

MicroRNAs und renale Urämie

- Projektleitung: Lorenzen, Johan (PD Dr.); Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Haller, Hermann (Prof. Dr.), Nephrologie, MHH; Förderung: Stiftung

Rolle von microRNAs bei Nierenerkrankungen

- Projektleitung: Lorenzen, Johan (PD Dr.); Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Haller, Hermann (Prof. Dr.), Nephrologie, MHH; Förderung: IFB-Tx

Bedeutung von miRNAs bei Alterungsprozesses

- Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: Wirtschaft

MicroRNAs als Biomarker kardiovaskulärer Erkrankungen

- Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Wollert, Kai (Prof. Dr.), Kardiologie, MHH; Förderung: LOM

Rolle von miRNAs bei der zellulären Reprogrammierung und Differenzierung

- Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Cantz, Tobias (Dr.), REBIRTH, MHH; Förderung: LOM

Endocannabinoids and microRNAs in heart failure

- Projektleitung: Batkai, Sandor (Dr. Dr.); Förderung: EU, 7FP, Marie Curie Integration Grant

Originalpublikationen

Fiedler J, Jazbutyte V, Kirchmaier BC, Gupta SK, Lorenzen J, Hartmann D, Galuppo P, Kneitz S, Pena JT, Sohn-Lee C, Loyer X, Soutschek J, Brand T, Tuschl T, Heineke J, Martin U, Schulte-Merker S, Ertl G, Engelhardt S, Bauersachs J, Thum T. MicroRNA-24 regulates vascularity after myocardial infarction. Circulation; 2011;124(6):720-730

Jentzsch C, Leierseder S, Loyer X, Flohrschütz I, Sassi Y, Hartmann D, Thum T, Laggerbauer B, Engelhardt S. A phenotypic screen to identify hypertrophy-modulating microRNAs in primary cardiomyocytes. J Mol Cell Cardiol; 2012;52(1):13-20

Kleinschnitz C, Blecharz K, Kahles T, Schwarz T, Kraft P, Göbel K, Meuth SG, Burek M, Thum T, Stoll G, Förster C. Glucocorticoid insensitivity at the hypoxic blood-brain barrier can be reversed by inhibition of the proteasome. Stroke; 2011;42(4):1081-1089

Kumarswamy R, Volkmann I, Jazbutyte V, Dangwal S, Park DH, Thum T. Transforming Growth Factor-beta-Induced Endothelial-to-Mesenchymal Transition Is Partly Mediated by MicroRNA-21. Arterioscler Thromb Vasc Biol; 2012;32(2):361-369

Lorenzen JM, David S, Richter A, de Groot K, Kielstein JT, Haller H, Thum T, Fliser D. TLR-4+ peripheral blood monocytes and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease-a prospective follow-up study. Nephrol Dial Transplant; 2011;26(4):1421-1424

Lorenzen JM, Kielstein JT, Hafer C, Gupta SK, Kumpers P, Faulhaber-Walter R, Haller H, Fliser D, Thum T. Circulating miR-210 predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. Clin J Am Soc Nephrol; 2011;6(7):1540-1546

Lorenzen JM, Thum T, Eisenbach GM, Haller H, Kielstein JT. Conversion from conventional in-centre thrice-weekly haemodialysis to short daily home haemodialysis ameliorates uremia-associated clinical parameters. Int Urol Nephrol; 2011;DOI: 10.1007/s11255-011-9918-9

Lorenzen JM, Volkmann I, Fiedler J, Schmidt M, Scheffner I, Haller H, Gwinner W, Thum T. Urinary miR-210 as a mediator of acute T-cell mediated rejection in renal allograft recipients. Am J Transplant; 2011;11(10):2221-2227

Pfaff N, Fiedler J, Holzmann A, Schambach A, Moritz T, Cantz T, Thum T. miRNA screening reveals a new miRNA family stimulating iPS cell generation via regulation of Meox2. EMBO Rep; 2011;12(11):1153-1159

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, Chau N, Bhat B, Gupta SK, Linsley PS, Bauersachs J, Engelhardt S. Comparison of different miR-21 inhibitor chemistries in a cardiac disease model. J Clin Invest; 2011;121(2):461-2; author reply 462-3

Tutarel O, Dangwal S, Bretthauer J, Westhoff-Bleck M, Roentgen P, Anker SD, Bauersachs J, Thum T. Circulating miR-423_5p fails as a biomarker for systemic ventricular function in adults after atrial repair for transposition of the great arteries. Int J Cardiol; 2011;DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.11.082

Widera C, Gupta SK, Lorenzen JM, Bang C, Bauersachs J, Bethmann K, Kempf T, Wollert KC, Thum T. Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome. J Mol Cell Cardiol; 2011;51(5):872-875

Übersichtsarbeiten

Bang C, Fiedler J, Thum T. Cardiovascular importance of the microRNA-23/27/24 family. Microcirculation; 2011;DOI: 10.1111/j.1549-8719.2011.00153.x

Batkai S, Thum T. MicroRNAs in Hypertension: Mechanisms and Therapeutic Targets. Curr Hypertens Rep; 2012;14(1):79-87

Bauersachs J, Thum T. Biogenesis and regulation of cardiovascular microRNAs. Circ Res; 2011;109(3):334-347

Dangwal S, Bang C, Thum T. Novel techniques and targets in cardiovascular microRNA research. Cardiovasc Res; 2012;93(4):545-554

Fiedler J, Gupta SK, Thum T. Identification of cardiovascular microRNA targetomes. J Mol Cell Cardiol; 2011;51(5):674-681

Fiedler J, Thum T. MicroRNAs looping around angiogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol; 2011;31(11):2367-2368

Fleissner F, Goerzig Y, Haverich A, Thum T. Microvesicles as Novel Biomarkers and Therapeutic Targets in Transplantation Medicine. Am J Transplant; 2012;12(2):289-297

Hartmann D, Thum T. MicroRNAs and vascular (dys)function. Vascul Pharmacol; 2011;55(4):92-105

Kumarswamy R, Volkmann I, Thum T. Regulation and function of miRNA-21 in health and disease. RNA Biol; 2011;8(5):DOI:

Lorenzen JM, Haller H, Thum T. MicroRNAs as mediators and therapeutic targets in chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol; 2011;7(5):286-294

Spiegel JC, Lorenzen JM, Thum T. Role of microRNAs in immunity and organ transplantation. Expert Rev Mol Med; 2011;13:e37

Thum T. MicroRNA therapeutics in cardiovascular medicine. EMBO Mol Med; 2012;4(1):3-14

Abstracts

2011 wurden 19 Abstracts publiziert.

Promotionen

Fleißner, Felix A (Dr. med.): Asymmetric dimethylarginine impairs angiogenic progenitor cell function in patients with coronary artery disease through a MicroRNA-21-dependent mechanism.

Kapp, Julia (Dr. med.): Einfluss apoptotischer Zellen auf die Zytokinexpression und -sekretion adulter Endothelzellen.

Rüthlein, Anna Michaela (Dr. med.): Gestörtes Gleichgewicht von endothelialen- und Gefäßmuskel-Progenitorzellen bei Diabetikern mit koronarer Herzerkrankung.

Wolf, Christian (Dr. med.): MicroRNAs im menschlichen Herzen: Hinweise für eine Reprogrammierung fetaler Gene bei Herzinsuffizienz.

Wissenschaftspreise

Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.): Outstanding Achievement Award der European Society of Cardiology

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.): Editorial Board PLOS ONE; Editorial Board ATVB; Editorial Board Am J Physiol; Editorial Board J Mol Cell Cardiol; Editorial Board Basic Sci Cardiol; Committee Member Translational Cardiology, ESC.

Patente

Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Bang, Claudia: Secreted microRNAs and their function.

Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Gupta, Shashi: miRNAs and heart failure.

Transplantationsimmunologie

Leiter: Prof. Dr. Christine Falk

Tel.: 0511/532-9745 • E-Mail: falk.christine@mh-hannover.de • www.ifb-tx.de

Forschungsprofil

Der Fokus des Instituts für Transplantationsimmunologie im IFB-Tx, das in Mai 2011 seine experimentelle Tätigkeit im TPFZ aufgenommen hat, liegt mit der Core Facility „Diagnostic Center" einerseits auf der Etablierung und Weiterentwicklung eines zukunftsweisenden Immunmonitorings bei Patienten nach Organ- bzw. Stammzelltransplantation. Dieses Immunmonitoring nach Tx basiert auf einer engen Zusammenarbeit mit den am IFB-Tx beteiligten klinischen Abteilungen und erfolgt in verschiedenen Projekten, die sich von den aktuellen rein experimentellen Analysen bis hin zu zukünftigen klinischen Studien im Bereich Transplantation erstrecken. Andererseits liegt der Schwerpunkt der Arbeitsgruppe „NK-Zellregulation" auf der Untersuchung der komplexen Regulation humaner Natürlicher Killerzellen (NK-Zellen), deren Aktivität durch eine Vielzahl an Rezeptoren mit unterschiedlichen Signalwegen bestimmt wird.

Im Bereich des Immunmonitorings nach Organtransplantation können die beiden Hauptaufgaben wie folgt beschrieben werden: Auf der Basis der Untersuchungen an Patientenmaterial aus sog. Beobachtungsstudien (observational studies) sollen immunologische Marker identifiziert werden, die mit einer Abstoßungskrise einhergehen bzw. diese möglichst früh vorhersagen. Diese Immunmarker sollen in Zukunft dazu eingesetzt werden, die immunsuppresssive Medikation der Patienten auf ein individuelles Niveau (individualisierte, personalisierte Medizin) einzustellen, so dass die Akzeptanz des Organs auf Dauer gewährleistet ist und Nebenwirkungen wie Organschädigungen auf ein Minimum reduziert werden können.

Um dies zu realisieren, wurden in den ersten Monaten nach dem Laboreinzug in das TPFZ (05-09/2011) zunächst neue Mitarbeiter eingestellt, die sofort mit der Etablierung der wichtigsten experimentellen Systeme begonnen haben. In erster Linie wurden die Standard-Immunmonitoringtechnologien wie die Bestimmung der Leukozyten-Populationen (T- B-, NK-Zellen, Monozyten) und der entsprechenden Untergruppen aus peripherem Blut („Immunphänotypisierung") etabliert. Auf funktioneller Ebene wurden an peripherem Blut gesunder Spender sowohl Interferon-gamma-ELISpot-Analysen sowie Proliferations-untersuchungen und extra- und intrazelluläre FACS-Analysen durchgeführt, die in 2012 zur Anwendung an Patientenmaterial nach Tx weiterentwickelt werden sollen. Neben diesen Standardtechniken wurden durch mit großem Engagement der neuen Mitarbeiter neue Immunmonitoringtechniken etabliert, die genauere Aussagen bzgl. des Immunstatus eines Patienten erlauben und Rückschlüsse auf Immunsuppression bzw. Transplantatstatus erlauben. Zu diesen neuen Immunmonitoringtechniken gehört z. B. die Multiplex-Technologie für Quantifizierung von Zytokinen/ Chemokinen/ Wachstumsfaktoren, Angiogenese-parametern, sowie der Phosphorylierung von Signalproteinen. Diese Technik erlaubt die Quantifizierung der humanen Immunantwort aus dem wertvollen, zugleich mengenmäßig limitierten Patientenmaterial und stellt daher vor allem für die immunologische Begleitforschung klinischer Studien ein wertvolles Werkzeug dar. Die Entwicklung dieser neuen Immunmonitoring-Methoden ist als Ergänzung der auch in anderen Abteilungen bestehenden Testsysteme zu betrachten, um die experimentelle Basis zu erweitern, auf der die übergeordneten Fragen nach einer frühen und eindeutigen Unterscheidung zwischen operationaler Toleranz bzw. Abstoßung eines transplantierten Organs in Zukunft besser beantwortet werden können.

In diese Untersuchung fließen die Erkenntnisse aus der Arbeitsgruppe „NK-Zellregulation" direkt ein, da NK-Zellen in jüngster Zeit als potenzielle Regulatoren der Immunantwort nach Organtransplantation angesehen werden, die entscheidend über Abstoßung bzw. immunologische Toleranz entscheiden. Daher bilden die phänotypischen und funktionellen Untersuchungen an humanen NK-Zellen aus dem peripheren Blut gesunder Spender die Grundlage für einer

Übertragung dieser Ergebnisse auf die Patientensituation, vor allem nach Nieren- Leber- und Lungentransplantation. Die vergleichsweise komplizierte NK-Zellregulation über mehr als 10 verschiedene Rezeptoren erweist sich dabei zunehmend als Vorteil gegenüber der T- und B-Zellregulation über TCR und BCR, da die Vielzahl der NK-Zellrezeptoren eine detaillierter Subset-Analyse ermöglicht und Unterschiede zwischen diesen Geweben ungleich deutlicher zutage treten. Aus der thematischen Verknüpfung der NK-Zellforschung mit dem Immunmonitoring nach Tx erwarten wir einen deutlichen Mehrwert durch den immunologischen Erkenntnisgewinn und seine direkte Umsetzung in die klinische Situation.

Forschungsprojekte

Humane NK-Zell-Subpopulationen und ihre Reaktion auf Immunsuppressiva bei Patienten nach Nierentransplantation

Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) gehören zum angeborenen Immunsystem und spielen eine wichtige Rolle bei der Immunreaktion gegen Pathogene, wie Viren und Bakterien sowie gegen Tumorzellen. Während über diese Funktionen eine Fülle an Informationen vorliegt, wird über Ihre Rolle in der Abstoßung oder Toleranz nach Organtransplantation derzeit kontrovers diskutiert. Darüber hinaus wurden die meisten Analysen an humanen NK-Zellen bisher an peripheren NK-Zellen gesunder Blutspender durchgeführt, wobei erst in jüngster Zeit deutlich wurde, dass sich NK-Zellen im peripheren Blut sowohl in ihrem Phänotyp als auch in ihrer Funktion signifikant von gewebeständigen NK-Zellen unterscheiden. Auf Grund dieser Unterschiede besteht Grund zu der Annahme, dass NK-Zellen im Gewebe nicht nur eine direkte Abwehrfunktion über ihre „Killer-Eigenschaften" ausüben, sondern vielmehr über ihre Zytokin- und Chemokin-Freisetzung regulatorische Funktionen auch für die Gewebefunktion besitzen. So wird postuliert, dass bestimmte Subpopulationen von NK-Zellen im Darm, als „lymphoid tissue-inducer cells" bezeichnet, für die Ausbildung von sog. „cryptopatches", Konglomeraten an Immunzellen für die Initiation einer Immunreaktion, notwendig sind. Humane NK-Zellen werden nicht, wie T- oder B-Zellen über die Aktivierung eines einzigartigen T- oder B-Zellrezeptors (TCR / BCR) reguliert, sondern exprimieren mehr als 20 verschiedene Rezeptoren, die unterschiedliche Liganden erkennen und sowohl positive als auch negative Signale vermitteln können. HLA-Klasse-I-Moleküle gehören zu den wichtigsten Liganden der inhibitorischen Rezeptoren der KIR („killer-immunoglobulin-like receptor") und der CD94/NKG2A/C Familie. Dagegen repräsentieren HLA-verwandte Moleküle wie MICA/B, ULBP1-6 Liganden für den wichtigen aktivierenden Rezeptor NKG2D. Für einige aktivierenden Rezeptoren, z.B. die der NCR („natural cytotoxicity receptor") Familie sind die Liganden noch weitgehend unbekannt. Durch die individuelle Komposition der Expression von aktivierenden und inhibitorischen Rezeptoren auf jedem NK-Zellklon, ergibt sich zum einen die funktionelle Konsequenz, dass die NK-Zellaktivität durch eine Balance zwischen positiven, aktivierenden und negativen, inhibitorischen Signalen bestimmt wird. Zum anderen bedeutet dies, dass es eine Vielzahl an verschiedenen NK-Zellklonen gibt, die sich in ihrem individuellen NK-Zell-Rezeptorrepertoire unterscheiden. Die Bedeutung dieser enormen Vielfalt an NK-Zellsubpopulationen wird zunehmend dadurch deutlich, dass sich die Zusammensetzung des NK-Zellrepertoires in verschiedenen Geweben deutlich von der „normalen" Zusammensetzung im peripheren Blut unterscheidet.

Aus dieser Besonderheit der NK-Zellen ergibt sich ein Hauptaspekt unserer Arbeiten, nämlich die detaillierte Untersuchung dieser klonalen Vielfalt in verschiedenen Kompartimenten wie Blut und Gewebe – vor allem nach Organ- bzw. Stammzelltransplantation. [Abbildung 1]

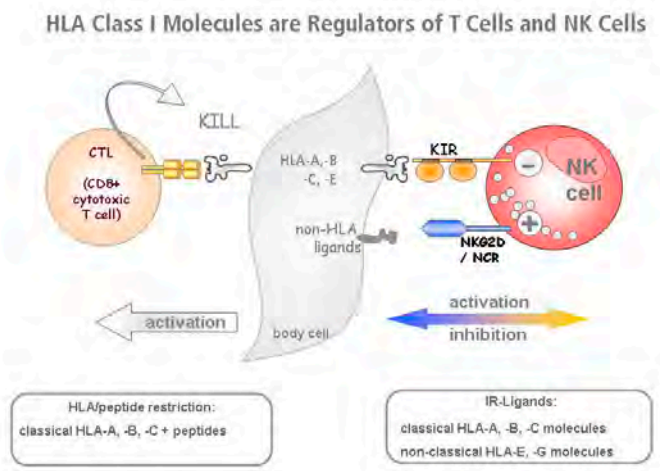


Abb. 1: Schematische Darstellung der T-Zellregulation über TCR/HLA-Interaktionen sowie der NK-Zellregulation über HLA/KIR Interaktionen

CD6 als Differenzieller Marker auf CD56dim NK-Zellen – und seine potenzielle Rolle als Regulator der NK-Zellinfiltration in bestimmte Gewebe

Im peripheren Blut gesunder Normalspender verteilen sich die beiden Hauptsubpopulationen humaner NK-Zellen auf ca. 90% sog. CD56dimCD16+-NK-Zellen und ca. 10% sog. CD56brightCD16- NK-Zellen, wobei erstere als zytotoxische und letztere als regulatorische NK-Zellen angesehen werden. Auf der Suche nach eindeutig diskriminierenden Markern für diese Subpopulationen konnten wir mit CD6 einen, ursprünglich als T-zellspezifisch angesehenen, Rezeptor identifizieren, der ausschließlich auf der CD56dimCD16+ aber niemals auf der CD56brightCD16- NK-Zellfraktion exprimiert wird. Die Besonderheit dieser CD6-Rezeptorexpression auf NK-Zellen besteht im Vergleich zu allen anderen bekannten NK-Rezeptoren darin, dass über CD6-Stimulation kein zytotoxisches Signal vermittelt wird, sonder es lediglich zur Freisetzung von Zytokinen wie IFN-⊠ und Chemokinen wie IP-10(CXCL10) kommt. Dies bedeutet, dass sich die CD6-Signaltransduktion auch von der Signalübermittlung anderer Aktivierungsrezeptoren dahingehend unterscheidet, dass die Verbindung zu den mit Zytotoxinen gefüllten Granula umgangen wird und das Signal statt dessen sofort in eine transkriptionelle Induktion der Zytokin- und Chemokinexpression mündet. Nach unseren derzeitigen Beobachtungen hat die CD6-Expression auf den CD56dimCD16+ NK-Zellen noch eine weitere funktionelle Bedeutung, nämlich die Steuerung der Infiltration in verschiedene Gewebe wie Tonsille, Synovialflüssigkeit aus Kniegelenken oder in die Leber. In diesen Geweben kommt es nicht nur zu der publizierten Anreicherung der CD56brightCD16- NK-Zellsubpopulation, sondern zu einer kompletten Abwesenheit der CD6+ NK-Zellfraktion. Daher ist es eines der aktuellen Forschungsziele, die Beteiligung des CD6-Moleküls an dem durch mehrere Prozesse wie „rolling", „tethering", Adhäsion und Diapedese gesteuerte Infiltration von NK-Zellen in diese Gewebe zu definieren. [Abbildung 2]

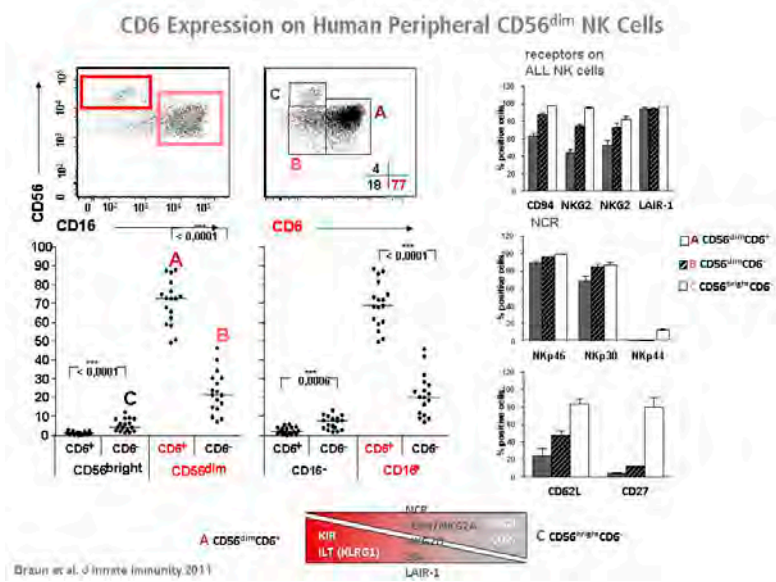


Abb. 2: Selektive CD6-Expressionauf CD56dim/CD16+ NK-Zellen und Korrelation der CD6+ NK-Zellfraktion mit den CD94low CD62L-negativen NK-Zellsubpopulationen

Der Einfluss verschiedener Immunsuppressiva an der Zusammensetzung der NK- und T-Zell-Subpopulationen im peripheren Blut von Nierentransplantationspatienten

Während in den letzten Jahrzehnten die Wirkung der am häufigsten eingesetzten Immunsuppressiva wie Calcineurin-Inhibitoren (CNI) oder mTOR-Inhibitoren auf die T-Zellaktivierung gut untersucht wurde, ist über deren Auswirkungen auf die NK-Zellfunktion und NK-Zellsubpopulationen wenig bekannt. Daher haben wir als Pilotprojekt in enger Zusammenarbeit mit PD DR. C. Blume (Abteilung für Nephrologie und Hochdruckerkrankungen) die Auswirkungen der CNI Cyclosporin A (CsA) und Tacrolimus sowie der Kombination mit dem mTOR-Inhibitor Sirolimus (Tac-Sir) auf periphere T-, B- und NK-Zellen und Monozyten. [Abbildung 3]

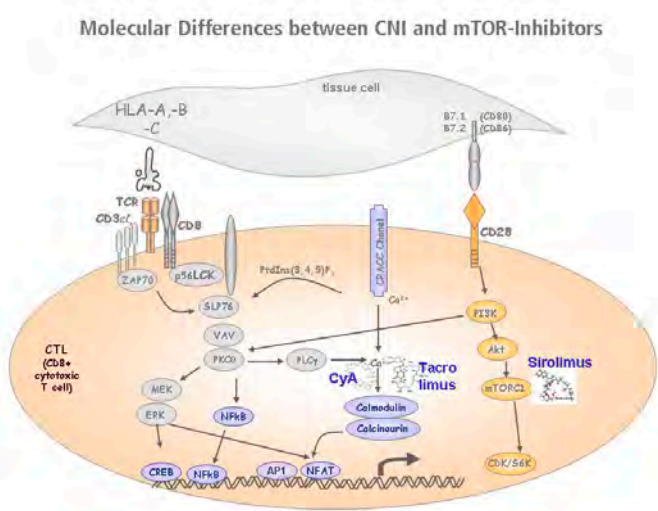


Abb. 3: Schematische Darstellung der T-Zell-Signalwege und der Ansatzpunkte der Immunsuppressiva durch Inhibition des Calcineurin- bzw. mTOR-Signalweges

Dazu wurde Nierentransplantationspatienten (N = 100) im Zuge ihrer Protokollbiopsie EDTA-Blut abgenommen und sofort mittels Durchflusszytometrie (TrueCount Analysen) auf die Leukozytenzusammensetzung und mittels Multiplex-Protein-Quantifizierung auf den Zytokin- und Chemokingehalt untersucht. In Bezug auf die periphere Lymphozyten-zusammensetzung zeigen sich bei den Tac und Tac+Sir behandelten Patienten Tendenzen, wenngleich nicht signifikant, in Richtung einer erhöhten CD4+, bzw. CD8+ T-Zellzahl. Für NK-Zellen konnten keine Unterschiede zwischen den Patientengruppen nachgewiesen werden. [Abbildung 4]

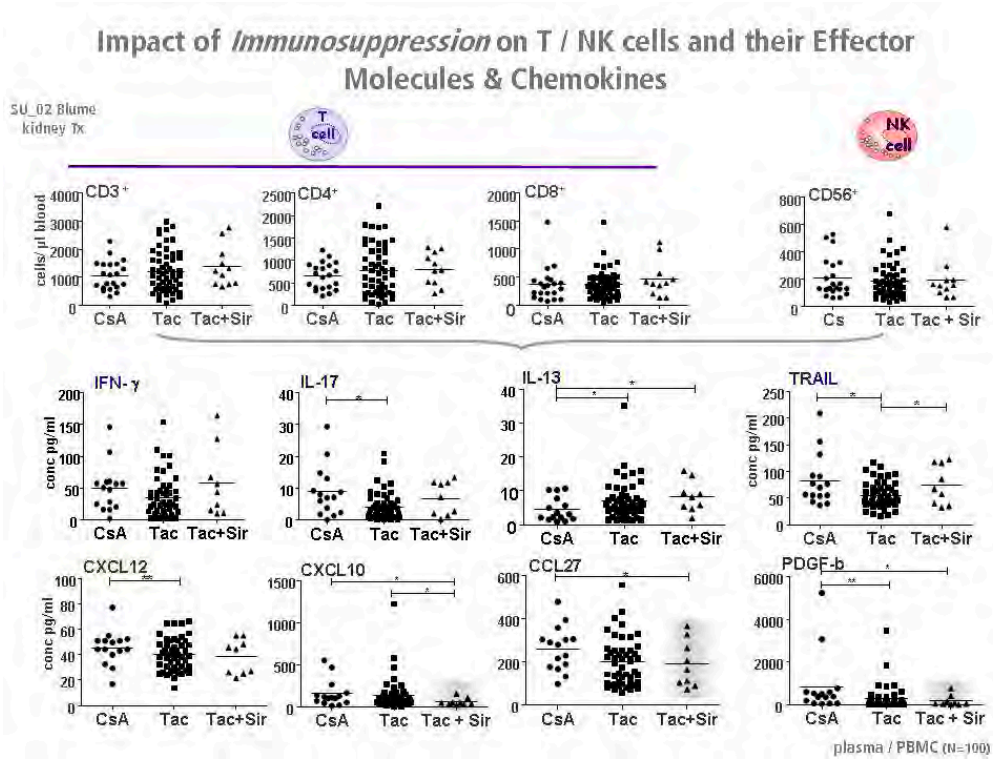


Abb. 4: Verteilung der NK-, T-, B-Zellsubpopulationen im peripheren Blut von Patienten nach Nierentransplantation (N=100) sowie entprechende Plasmakonzentrationen der wichtigsten Zytokine, Chemokine und Wachstumsfaktoren unter Berücksichtigung der verschiedenen Immunsuppressiva

Dagegen waren signifikante Veränderungen in den Plasmakonzentrationen der typischen T- und NK-Zellzytokine wie IFN-g, IL-17, IL-13 sowie des Zytotoxins TRAIL detektierbar, was auf eine unterschiedliche immunsuppressive Wirkung der Substanzen auf die Funktion der Zytokinfreisetzung hindeutet. Im Gegensatz dazu konnte anhand des löslichen IL-2Rezeptor-alphas (sCD25) kein Unterschied zwischen den Immunsuppressiva nachgewiesen werden. Die Auswirkungen der Kombination aus CNI und mTOR-Inhibitor (Tac+Sir) waren am deutlichsten bei den Chemokinen und Wachstumsfaktoren zu beobachten, die nicht nur von Leukozyten sondern auch von Endothel- bzw. Epithelzellen produziert werden, wie z. B. CXCL10 (IP-10), CXCL12 (SDF-1a), CCL27, CCL7, bzw. PDGF-b. Aus diesen ersten Untersuchungen lässt sich folgern, dass die Wirkung des jeweiligen Immunsuppressivums an der Komposition der Leukozyten-Populationen sowie dem Plasma-Zytokin- und Chemokin-konzentrationen nicht nur nachgewiesen werden kann, sondern möglicherweise als Langzeitmonitoring für die individuelle Einstellung der Immunsuppression eines Nieren-transplantationspatienten eingesetzt werden kann.

■ Projektleitung: Falk, Christine S. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Blume, Cornelia (PD, Dr. med.), Klinik für Nephrologie und Hochdruckerkrankungen, Lehner, Frank, (PD. Dr. med.), Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie; Förderung: IFB-Tx, Core Facility Diagnostic Center

Weitere Forschungsprojekte

Die Rolle von CD6 und DNAM-1 für die NK-Zellfunktion nach Organ-Transplantation

■ Projektleitung: Falk, Christine S. (Prof. Dr.); Förderung: DFG SFB738 Teilprojekt B8

Die Rolle Natürlicher Killerzellen für die Entwicklung von der Hepatitis zum hepatozellulären Karzinom (HCC)

■ Projektleitung: Falk, Christine S. (Prof. Dr.); Förderung: DFG TRR77 Teilprojekt A3

Drug-induced improvement of melanoma cell recognition and eliminaiton by adaptive and innate Immune effector cells

■ Projektleitung: Falk, Christine S. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Paschen, Annette, (PD Dr.), Dermatologie Universitätsklinikum Essen; Förderung: HGF Allianz „Immunotherapiy of Cancer" Teilprojekt Melanoma 5

Immune Monitoring of melanoma patients after vaccination with tumor-associated antigens

■ Projektleitung: Falk, Christine S. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Scadendorf, Dirk, (Prof. Dr.), Dermatologie Universitätsklinikum Essen; Förderung: HGF Allianz „Immunotherapiy of Cancer" Teilprojekt Immune Monitoring

Originalpublikationen

Braun M, Müller B, ter Meer D, Raffegerst S, Simm B, Wilde S, Spranger S, Ellwart J, Mosetter B, Umansky L, Lerchl T, Schendel DJ, Falk CS. The CD6 scavenger receptor is differentially expressed on a CD56 natural killer cell subpopulation and contributes to natural killer-derived cytokine and chemokine secretion. J Innate Immun; 2011;3(4):420-434

Galla M, Schambach A, Falk CS, Maetzig T, Kuehle J, Lange K, Zychlinski D, Heinz N, Brugman MH, Göhring G, Izsvak Z, Ivics Z, Baum C. Avoiding cytotoxicity of transposases by dose-controlled mRNA delivery. Nucleic Acids Res; 2011;39(16):7147-7160

Halama N, Braun M, Kahlert C, Spille A, Quack C, Rahbari N, Koch M, Weitz J, Kloor M, Zoernig I, Schirmacher P, Brand K, Grabe N, Falk CS. Natural killer cells are scarce in colorectal carcinoma tissue despite high levels of chemokines and cytokines. Clin Cancer Res; 2011;17(4):678-689

Hertenstein A, Schumacher T, Litzenburger U, Opitz CA, Falk CS, Serafini T, Wick W, Platten M. Suppression of human CD4+ T cell activation by 3,4-dimethoxycinnamonyl-anthranilic acid (tranilast) is mediated by CXCL9 and CXCL10. Biochem Pharmacol; 2011;82(6):632-641

Luft T, Dietrich S, Falk C, Conzelmann M, Hess M, Benner A, Neumann F, Isermann B, Hegenbart U, Ho AD, Dreger P. Steroid-refractory GVHD: T-cell attack within a vulnerable endothelial system. Blood; 2011;118(6):1685-1692

Meyer C, Sevko A, Ramacher M, Bazhin AV, Falk CS, Osen W, Borrello I, Kato M, Schadendorf D, Baniyash M, Umansky V. Chronic inflammation promotes myeloid-derived suppressor cell activation blocking antitumor immunity in transgenic mouse melanoma model. Proc Natl Acad Sci U S A; 2011;108(41):17111-17116

Rahbari NN, Schmidt T, Falk CS, Hinz U, Herber M, Bork U, Büchler MW, Weitz J, Koch M. Expression and prognostic value of circulating angiogenic cytokines in pancreatic cancer. BMC Cancer; 2011;11:286

Abstracts

2011 wurden 5 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Falk, Christine S., (Prof. Dr.): 7. Frühjahrsschule für Immunologie, Organisationskommitee; Mitglied in der International Melanoma Working Group IMWG.

Medizinische Hochschule
Hannover

Schwerpunktprogramme

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 & 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.

Nachdem durch Bund und Länder im Jahr 2009 die Fortführung der Exzellenzinitiative für den Zeitraum von November 2012 bis Oktober 2017 beschlossen wurde, haben wir in diesem Jahr unseren Fortsetzungsantrag bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft eingereicht. Im Dezember erfolgte die Begutachtung durch ein international besetztes Gutachtergremium. Im Falle der Weiterförderung werden wir die Möglichkeit nutzen, mit einer verstärkten methodischen Quervernetzung Einzelfelder noch stärker miteinander zu verzahnen sowie auf aktuelle Entwicklungen und Erkenntnisse fokussiert einzugehen. Die endgültige Entscheidung zur Weiterförderung erhalten wir im Juni 2012.

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: Gossler, A. (Prof. Dr. rer. nat.), Molecular Biology; Niemann, H. (Prof. Dr. med. vet.), Friedrich-Loeffler-Institute (FLI), Institute of Farm Animal Genetics, Mariensee

Working/Research Groups:

Research Group „Reprogramming"

■ Niemann, H. (Prof. Dr. med. vet.), Friedrich-Loeffler-Institute (FLI), Institute of Farm Animal Genetics, Mariensee; Moritz, T. (Prof. Dr. med.), REBIRTH, Hannover

Junior Research Group „Stem Cell Biology"

■ Schöler, H. (Prof. Dr. rer. nat.), Max-Planck-Institute for Molecular Biomedicine, Münster; Cantz, T. (Dr. med.), REBIRTH, Hannover

Junior Research Group „Differentiation"

■ Baum, C. (Prof. Dr. med.), Schiedlmeier, B. (Dr. rer. nat.), Department of Experimental Hematology; Lenzen, S. (Prof. Dr. med.), Naujok, O. (Dr. rer. nat.), Department of Clinical Biochemistry

Junior Research Group „Stem Cell Glycans"

■ Gerardy-Schahn, R. (Prof. Dr. rer. nat.), Bakker, H. (Dr. rer. nat.), Büttner, F. (Dr. rer. nat.), Institute for Cellular Chemistry and Neuroanatomy; Scheper, T. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover, Technical Chemistry

Research Group „Cell Surgery"

■ Heisterkamp, A. (Prof. Dr. rer. nat.), (09/2011), Leibniz University Hannover, Laser Zentrum Hannover e.V.

Service Unit „Embryonic Stem Cells "

■ Blasczyk, R. (Prof. Dr. med.), Müller, T. (Dr. rer. nat.), Institute for Transfusion Medicine; Hedrich, H. (Prof. Dr. med. vet.), Dorsch, M. (Dr. rer. nat.), Institute of Laboratory Animal Science

Research Group „Liver Regeneration"

■ Manns, M. (Prof. Dr. med.), Zender, L. (Prof. Dr. med.), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology

Working Group „Proliferation Control"

■ Malek N. (Prof. Dr. med.), (08/2011), Institute for Molecular Biology; Gaestel, M. (Prof. Dr. rer. nat.), Institute for Biochemistry

Research Group „Cardiac Organogenesis"

■ Kispert, A. (Prof. Dr. rer. nat.), Institute for Molecular Biology

Research Group „Organogenesis/Notch Signalling"

■ Gossler, A. (Prof. Dr. rer. nat.), Institute for Molecular Biology

Junior Research Group „Regenerative Agents"

■ Bauersachs, J. (Prof. Dr. med.), Limbourg, F. (PD Dr. med.), 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 Ultrakurzpulslasersysteme für innovative Aspekte der Nanotechnologie (Oberflächen, Partikel, Scaffolds) eingesetzt.

■ Area Manager: Wollert K. C. (Prof. Dr. med.) / Bauersachs, J. (Prof. Dr. med.), Department of Cardiology and Angiology; Scheper, T. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover, Institute of Technical Chemistry

Working/Research Groups:

Junior Research Group "Cardiovascular Cell Therapy"

■ Bauersachs, J. (Prof. Dr. med.), Heineke, J. (PD Dr. med.), Department of Cardiology and Angiology

Junior Research Group „Hematopoietic Cell Therapy"

■ Baum, C. (Prof. Dr. med.), Schambach, A. (Dr. med., PhD), Department of Experimental Hematology; Klein C. (Prof. Dr. med.) (- 02/2011), Department of Pediatric Hematology and Oncology

Research Group „Lymphatic Cell Therapy"

■ Ganser, A. (Prof. Dr. med.), Stripecke, R. (Prof. Dr. rer. nat.), Department of Hematology, Oncology and Hemostaseology

Junior Research Group „Lymphocyte Biology"

■ Förster, R. (Prof. Dr. med. vet.), Krueger, A. (Dr. rer. nat.), Institute of Immunology; Pabst, R. (Prof. Dr. med.), Institute for Functional and Applied Anatomy

Junior Research Group „Hepatic Cell Therapy"

■ Manns, M. P. (Prof. Dr. med.), Ott, M. (Prof. Dr. med.), Bock, M. (Dr. med.), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology; Guzman, C. (Prof. Dr. med.), Helmholtz Centre for Infection Research Braunschweig

Research Group „Tolerance"

■ Blasczyk, R. (Prof. Dr. med.), Figueiredo, C. (Dr. rer. nat.), Department of Transfusion Medicine; Manns, M. P. (Prof. Dr. med.), Jäckel, E. (Dr. med.), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology; Schmidt, R. E. (Prof. Dr. med.), Behrens, G. (Prof. Dr. med.), Clinical Immunology and Rheumatology; Guzman, C. (MD, PhD), Helmholtz Centre for Infection Research Braunschweig

Working Group „Cardiorespiratory Tissue Engineering"

■ Martin, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz Research Laboratories for Biotechnology and Artificial Organs LEBAO; Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery

Junior Research Group „Myocardial Tissue Engineering"

■ Martin, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Gruh, I. (Dr. rer. nat.), Leibniz Research Laboratories for Biotechnology and Artificial Organs LEBAO; Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery

Working Group „Bioartificial Lung“

■ Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery; Martin, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Hess, C. (Dr. rer. physiol.), Leibniz Research Laboratories for Biotechnology and Artificial Organs LEBAO; Welte, T. (Prof. Dr. med.), Department of Pneumology

Working Group „Biomaterials“ (- 10/2011)

■ Nolte, I. (Prof. Dr. med. vet.), Bullerdiek, J. (Prof. Dr. rer. nat.), Murua Escobar, H. (PD Dr. rer. nat.), University of Veterinary Medicine Hannover, Small Animal Clinic

Junior Research Group „Basic Mechanisms of Tissue Formation“ (- 10/2011)

■ Manstein, D. (Prof. Dr. rer. nat.), Reubold, T. (Dr. rer. nat.), Gaestel, M. (Prof. Dr. rer. nat.), Institute for Biophysical Chemistry; B. Brenner, Institute for Molecular & Cellular Physiology

Junior Research Group „Polymer Design“

■ Scheper, T. (Prof. Dr. rer. nat.), Dräger, G. (Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover, Institute of Organic, Technical and Inorganic Chemistry; Kirschning, A. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover, Institute of Organic Chemistry; Behrens, P. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover, Institute of Inorganic Chemistry (ACI)

Working Group “Biomedical Process Technology”

■ Glasmacher, B. (Prof. Dr.-Ing.), Wolkers, W. (Prof. Dr. Ir.), Leibniz University Hannover, Institute for Multiphase Processes and Centre for Biomedical Engineering

Junior Research Group „Biothermodynamics“

■ Glasmacher, B. (Prof. Dr.-Ing.), Wolkers, W. (Prof. Dr. Ir.), Hofmann, N. (Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover, Institute for Multiphase Processes and Centre for Biomedical Engineering

Research Group „Biofluid Mechanics“ (- 10/2011)

■ Glasmacher, B. (Prof. Dr.-Ing.), Wolkers, W. (Prof. Dr. Ir.), Besdo, S. (Dr.-Ing.), Leibniz University Hannover, Institute for Multiphase Processes and Centre for Biomedical Engineering

Working Group „Biophotonics“

■ Heisterkamp, A. (Prof. Dr. rer. nat.) (- 09/2011), Leibniz University Hannover, Quantum Optics and Laser Zentrum Hannover e.V.

Working Group “Nanoengineering”

■ Chichkov, B. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover, Quantum Optics and Laser Zentrum Hannover e.V.

Research Group „Biological Laser Printing“

■ Chichkov, B. (Prof. Dr. rer. nat.), Koch, L. (Dr. rer. nat.), Laser Zentrum Hannover e.V., Nanotechnology Department

Junior Research Group „Nanoparticles“

■ Barcikowski, S. (Prof. Dr.-Ing.) (- 03/2011), Chichkov, B. (Prof. Dr. rer. nat.), Sajti, L. (Dr. rer. nat.), Laser Zentrum Hannover e.V., Material and Process Technology Department

Research Group „Nanosurfaces“

■ Chichkov, B. (Prof. Dr. rer. nat.), Ovsianikov A. (Dr. rer. nat.) (- 05/2011), Obata K. (Dr.), 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: Schlegelberger, B. (Prof. Dr. med.), Institute of Cell and Molecular Pathology; Manns, M. P. (Prof. Dr. med.), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology

Working/Research Groups:

Junior Research Group „Genetic & Epigenetic Integrity“

■ Schlegelberger, B. (Prof. Dr. med.), Rudolph, C. (Dr. rer. nat.) (- 09/2011), Institute of Cell and Molecular Pathology

Service Unit „Pathology of experimental animal models“

■ Kreipe, H. (Prof. Dr. med.), Büsche, G. (PD Dr. med.), Institute of Pathology

Service Unit „Molecular Imaging and Marketing“

■ Schulz, T. F. (Prof. Dr. med.), Sodeik, B. (Prof. Dr. rer. nat.), Department of Virology; Baum, C. (Prof. Dr. med.), Bode, J. (Prof. Dr. med.), Department of Experimental Hematology

Service Unit „Magnetic Resonance Tomography/Imaging (MRI)“

■ Bauersachs, J. (Prof. Dr. med.), Wollert, K. C. (Prof. Dr. med.), Department of Cardiology and Angiology; Hedrich, H. (Prof. Dr. med. vet.), Meier, M. (Dr. rer. nat.), Institute of Laboratory Animal Science

Junior Research Group „Large Scale Production“

■ Scheper, T. (Prof. Dr. rer. nat.), Kasper C. (Prof. Dr. rer. nat.) (- 09/2011), Leibniz University Hannover/Institute of Technical Chemistry (TCI); Behrens, P. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover/Institute of Inorganic Chemistry (ACI)

Service Unit „Biocompatibility“

■ Loos, A. (Dr. rer. nat.), Centre of Competence “Cardiovascular Implants”

Service Unit „GXP – Good Laboratory/Manufacturing/Clinical Practice“

■ Hauser, H. (Dr. rer. nat.), Helmholtz Centre for Infection Research Braunschweig; Eder, M. (Prof. Dr. med.), Scherr, M. (Prof. Dr. phil. nat.), Department of Haematology & Onkology

Support of Clinical Studies

■ von der Leyen, H. (Prof. Dr. med.), 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 2011 waren im Rahmen des PhD-Programms „Regenerative Sciences" in den fünf Jahrgängen 2007 bis 2011 insgesamt 71 Studenten eingeschrieben. Davon erhalten bzw. erhielten 50 ein REBIRTH-Stipendium, die übrigen 21 werden über die betreuende AG finanziert. Es sind 38 internationale Studenten aus 20 Nationen (China, Griechenland, Indien, Indonesien, Iran, Jordanien, Kolumbien, Malaysia, Mexiko, Östereich, Polen, Russland, Schweiz, Serbien und Montenegro, Taiwan, Tansania, Türkein, Ukraine, Ungarn, Weißrussland) in das PhD-Programm integriert. 2011 haben die ersten Doktoranden erfolgreich das Programm abgeschlossen: 4 promovierten im Januar, weitere 6 im Juni.

Weitere Informationen zum PhD-Programm sind im Kapitel "HBRS, Hannover Biomedical Research School" (Internationales PhD Programm Regenerative Sciences) sowie auf der Internetseite www.rebirth-hannover.de (PhD-Programm) zu finden.

■ Area Manager: Schmidt, R.E. (Prof. Dr. med.), Department of Clinical Immunology; Glasmacher, B. (Prof. Dr.-Ing.), 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. Hier finden Sie detaillierte Informationen zu den Forschungsbereichen und den Arbeitsgruppen.

■ Central Administration/Business Management: Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery; Fabian, T. (Dr.-Ing.), REBIRTH-Management

Publikationen

Informationen finden Sie in den Berichten der jeweiligen Institute/Kliniken/Abteilungen oder in unserem aktuellen Science Report, den Sie bei uns bestellen können.

Die Arbeitsgruppen "Reprogramming" (Moritz, T. (Prof. Dr. med.), Niemann H. (Prof. Dr. med. vet.) sowie "Stem Cell Biology" (Cantz, T. (Dr. med.), Schöler, H. (Prof. Dr. rer. nat.) sind als Außenstellen des Friedrich-Loeffler-Institutes (FLI) bzw. des Max-Planck-Institutes für Molekulare Biomedizin (MPI) im Exzellenzcluster REBIRTH tätig und besitzen demzufolge keine direkte Zugehörigkeit zu einem Institut oder einer Klinik an der MHH. Aus diesem Grund erfolgt hier eine kurze Darstellung ihrer Tätigkeiten im Jahr 2011:

"Reprogramming" (Moritz, T. (Prof. Dr. med.), Niemann, H. (Prof. Dr. med. vet.)):

Hier wurden 2011 die Protokolle für die Generierung, Kultur und Charakterisierung muriner, porciner und humaner induzierter pluripotenter Stammzellen (iPSZ) u.a. aus peripheren Blutzellen als einfach zugängliche Quelle Patientenspezifischen Ausgangsmaterials weiterentwickelt. So wurden iPSZ-Linien etabliert, deren hämatopoetisches Re-Differenzierungspotential ein „epigenetisches Gedächtnis" einzelner iPSZ-Klone nahelegte (Pfaff et al., Stem Cell Dev 2011). In Kooperation mit T. Cantz und T. Thum (IFB-Tx) wurden kritische miRNAs für die Generierung muriner iPSZ aus

Fibroblasten identifiziert (Pfaff et al., EMBO Reports 2011). Heiner Niemanns Gruppe gelang die Herstellung porciner iPSZ aus Fibroblasten transgener Schweine, die das GFP Markergen unter der Kontrolle des murinen Oct-4 Promoters exprimieren und so die Identifizierung reprogrammierter Zellen erheblich erleichtern (Nowak-Imialek et al., Stem Cell Dev 2011). Außerdem wurden für die stabile Transgen-Expression in iPSZ und deren Tochterzellen geeignete Kombinationen von Promotor/Enhancer-Sequenzen und Chromatin-regulierenden Elementen identifiziert und im Rahmen der hämatogene Differenzierung evaluiert (Pfaff et al., Blood 2011, Abstr.).

Hinsichtlich der hämatopoetischen Gentherapie wurden regulierbare Vektoren für die zeitlich kontrollierte (Tetracyclin-induzierte) bzw. Zelltyp-spezifische (miRNA-regulierte) Transgen-expresssion entwickelt und im Kontext des Cytidin Deaminase (CDD) Gentransfers in murinen und humanisierten In-vivo-Modellen evaluiert (Lachmann et al., Gene Ther 2011 & Blood 2011, Abstr.). Zudem wurden optimierte Chemotherapie-Dosierungsschemata erarbeitet, welche die Selektion CDD-transduzierter Hämatopoese erlauben (Brennig et al., Cytotherapy 2012). In Kooperation mit U. Modlich (Inst. f. Exp. Hämatologie) bzw. F. Giordano and S. Laufs (NCI Heidelberg) wurden LM-PCR und "high-throughput sequencing" Studien durchgeführt, um Risikofaktoren im Zusammenhang mit der therapeutischen Expression von Chemotherapie-Resistenz Genen im In-vivo-Modell zu identifizieren (Giordano et al., Hum Gene Ther 2011).

"Stem Cell Biology" (Cantz, T. (Dr. med.), Schöler, H. (Prof. Dr. rer. nat.):

Die Weiterführung unserer Projekte zur Generierung muriner und humaner (somit auch Patienten-spezifischer) induzierter pluripotenter Stammzellen (iPSZ) hat im Jahr 2011 einige wichtige Zwischenergebnisse gebracht (Tiemann et al., Cytometry 2011; Wurm et al., Biol Chem 2011; Eggenschwiler et al., Stem Cells Int 2011). Insbesondere konnten wir zeigen, dass eine lentiviral-vermittelte Genreparatur in iPSZ ohne schwerwiegende Komplikationen erreicht werden kann. Aus solchen gen-korrigierten iPSZ konnten mittels tetraploider Embryoaggregation gesunde Mäuse mit normaler Lebensspanne generiert werden (Wu et al., PLoS Biol 2011). Unsere Projekte zur Modulation der microRNA-Expression in Leberzellen konnte miR221 als wichtigen Regulator des Apoptose-bedingten akuten Leberversagens identifizieren (Sharma, Hepatology 2011). Verschiedene Kooperationen mit REBIRTH-Arbeitsgruppen und dem MPI Münster führten zu weiteren 6 Publikationen und sicherten die erfolgreiche Einwerbung und Verlängerung von Drittmittel-Projekten.

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

Forschungsprofil

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 2011 der 9. Jahrgang infektionsbiologischer Doktoranden gestartet. Die Studierenden werden/wurden in den vergangenen Jahren durch Georg-Christoph-Lichtenberg-Stipendien 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-Lichtenberg-Stipendien 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 DZIF dar.

Hannover Biomedical Resarch 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

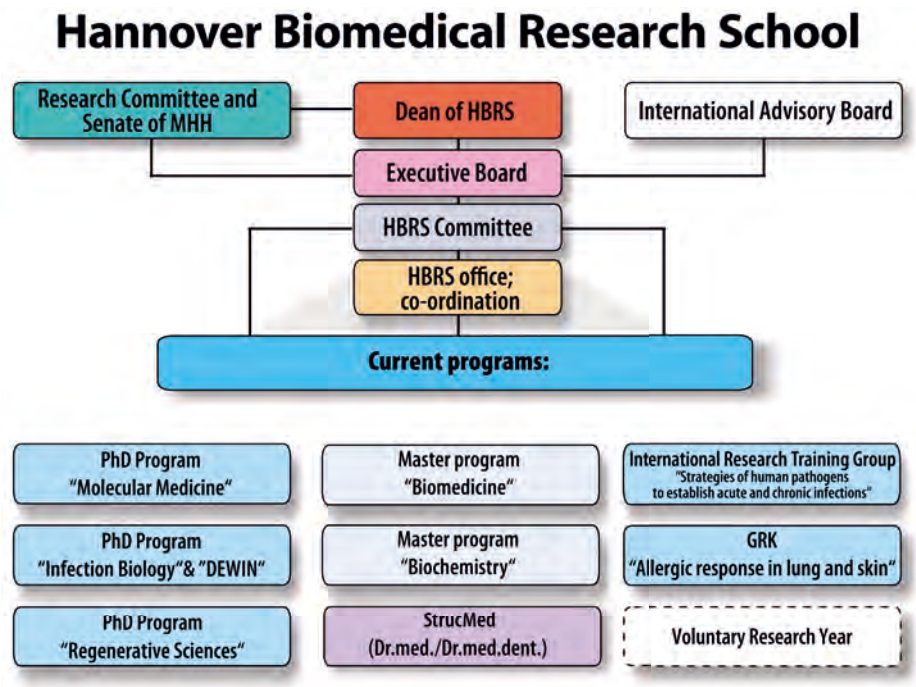
Forschungsprofil

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. Ziel ist es, 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 werden durch Synergien im Unterrichtsangebot die interdisziplinäre Wissensvermittlung und die Lehrbelastungen der an der Research School tätigen Dozentinnen und Dozenten optimiert. Derzeit befinden sich unter dem Dach der HBRS die drei jährlichen PhD Programme "Molekulare Medizin", "Infektionsbiologie" sowie "Regenerative Wissenschaften", zusätzlich das internationale Graduiertenkolleg IRTG 1273 "Strategien von humanen Pathogenen bei der Etablierung akuter und chronischer Infektionen". Die HBRS hat seit 2003 eine eigene Promotions- und Geschäftsordnung. 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 Dekan, 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 "Molekulare Medizin" wurde bereits im Jahr 2000 gegründet. Ein HBRS Jubiläumsbericht wurde erstellt.

Im Jahr 2011 hat die HBRS zum ersten Mal erfolgreich die Lower Saxony International Summer Academy (LISA) in Immunology durchgeführt. Diese Summer Academy bietet internationalen Bachelor, Master und Medizinstudierenden einen bis zu 4 wöchigen Einblick in die immunologische Forschung der MHH und Partnerinstituten. Ziel ist es, möglichst frühzeitig Studierende für die HBRS zu rekrutieren. LISA wird durch den DAAD (Deutscher Akademischer Austauschdienst) finanziell unterstützt.

Im Jahr 2011 wurde das deutschlandweit einmalige "Freiwillige Wissenschaftliche Jahr" (FWJ) für Abiturienten/innen an der MHH eingeführt, mit Unterstützung der HBRS sowie der Exzellenzcluster REBIRTH und QUEST.


Hannover Biomedical Research School
Research Committee and Senate of MHH
Dean of HBRS
International Advisory Board
Executive Board
HBRS Committee
HBRS office; co-ordination
Current programs:
PhD Program "Molecular Medicine"
Master program "Biomedicine"
International Research Training Group "Strategies of human pathogens to establish acute and chronic infections"
PhD Program "Infection Biology"& "DEWIN"
Master program "Biochemistry"
GRK "Allergic response in lung and skin"
PhD Program "Regenerative Sciences"
StrucMed (Dr.med./Dr.med.dent.)
Voluntary Research Year

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

Forschungsprofil

Das internationale PhD Program "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). Nähere Informationen: www.mh-hannover.de/hbrs.html

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 Kobetreuern besteht. Die Kobetreuer ist thematisch weit genug vom jeweiligen Fach entfernt, um zusätzliche Anregungen zu liefern, aber dennoch nah genug, um fachliche Unterstützung zu geben.

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. Diese Prüfung ist projektbezogen (Einordnung eines State-of-the art Papers zur eigenen Arbeit).

Aktueller Stand

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 78 Studierende im Programm [45 Frauen und 33 Männer; 52 Studierende aus dem Ausland und 26 Deutsche; 15 Mediziner (inklusive Veterinäre) und 63 Studierende der Naturwissenschaften]. Die Studierenden werden von den jeweiligen Abteilungen finanziert (siehe dort) oder durch Stipendien (HBRS, DAAD, Industrie etc.).
Im Jahr 2011 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 2011 wurden die Einführungswochen zum neunten 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).
In Jahr 2011 erhielt das PhD Programm "Molekulare Medizin" ca. 365 Bewerbungen von Studierenden aus aller Welt (Erstpräferenz, 53 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 17. Juni und 11. November 2011 schlossen insgesamt 17 Studierende erfolgreich ihr Studium ab (öffentliche Verteidigung, international besetze Gutachtergremien).

Abschlussprüfung (PhD), 17.06.11*

Rakesh Kumar Bakshi (m, L, Indien): Investigation of the hepatitis C virus (HCV) specific CD8+ T cell receptor (TCR) repertoire - Relevance for HCV vaccine development (Gastroenterologie/Hepatologie/ Endocrinologie; Prof. Dr. Heiner Wedemeyer)

Katja Crull (w, L, Deutschland): Insights into tumor colonization of Salmonella enterica serovar Typhimurium (HZI, Dr. Siegfried Weiss)

Usriansyah Hadis (m, L, Indonesien): Cooperation of lymph nodes and intestinal lamina propria in FoxP3+ regulatory T cell mediated oral tolerance (Immunologie, Prof. Dr. Oliver Pabst)

Dirk Heckl (m, L, Deutschland): Mpl expression in normal and pathogenic hematopoiesis (Experimentelle Hämatologie, Prof. Dr. Christopher Baum)

Theodros Solomon Tsegaye (m, M, Äthiopien): Molecular characterization of HIV interactions with platelets (Virologie, Prof. Dr. Stefan Pöhlmann)

Hari Balaji Venkatanarayanan (m, L, Indien): Autoallergic immune responses in atopic dermatitis (Dermatologie, Prof. Dr. Werfel)

Abschlussprüfungen (PhD), 11.11.11*

Yarua Jaimes Becerra (w, L, Venezuela): Decreasing the immunogenicity of cell-based therapeutics by regulating the expression of HLA class II and adhesion molecules (Transfusionsmedizin, Prof. Dr. Rainer Blasczyk/ Dr. Constanza Figueiredo)

Sheetal Ramachandran Chettiar (w, L, Indien): Functional characterization of FMIP/THOC5, a member of mRNA export complex, in cell differentiation and DNA damage response (Physiologische Chemie, Prof. Dr. Teruko Tamura-Niemann)

Jayendra Kumar Krishnaswamy (m, L, Indien): Impact of BPP-cysMPEG, a TLR-2 agonist coupled to antigen on allergic airway disease (Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Prof. Dr. Georg Behrens)

Annika Kühl (w, L, Deutschland): Comparative analysis of tetherin inhibition by HIV-1 Vpu and the Ebola virus glycoprotein (Virologie, Prof. Dr. Stefan Pöhlmann)

Elena Lam (w, L, Deutschland): Differentiated porcine bronchial epithelium cell cultures for studying tropism and virulence of human adenovirus types associated with pneumonia (Virologie, Prof. Dr. Albert Heim)

Martin May (m, L, Deutschland): Role of Rac1 and PAK in the regulation of G2-M transition and mitotic cell rounding (Toxikologie, Prof. Dr. Harald Genth)

Ankita Minhas (w, L, Indien): To study the role of Hax1 and its interacting proteins in the cell (Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Prof. Dr. Christoph Klein)

Nils Pfaff (m, L, Deutschland): Cellular and molecular mechanisms determining generation and differentiation of murine induced pluripotent stem cells (REBIRTH Reprogrammierung, Prof. Dr. Thomas Moritz)

Mudita Pincha (w, L, Indien): Genetically modified dendritic cells for melanoma immunotherapy (Hämatologie und Onkologie, Prof. Dr. Renata Stripecke)

Daniel Pöhnert (m, MD, Deutschland): Role of polymorphic proteins encoded by the natural killer gene complex in an allogeneic rat transplantation model (Allgemeine Viszeral- und Transplantationschirurgie, Prof. Dr. Jürgen Klempnauer/ Dr. Martina Koch)

Susanne Wolf (w, L, Deutschland): Synergism of ectopic oncogene expression and Suv39h1-deficiency in leukemogenesis (Zell-/ Molekularpathologie, Prof. Dr. Brigitte Schlegelberger/ Dr. Ute Modlich)

*** w=weiblich, m=männlich, M=Mediziner oder Dr.med. für deutsche Studenten, Vet= Tiermediziner, L=Lebenswissenschaften**

Forschungsprojekte Jahrgang 2007

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; jetzt München

Polysensitization and lung-skin interplay in a mouse model

■ Projektleitung: Mahapatra, Subhashree (w, L, Indien); Betreuer: Dittrich, Anna-Maria (Dr.med.), Pädiatrische Pneumologie

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

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

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

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

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

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

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

Unterstanding 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; now Tübingen

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 Mll5 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

Alternative nuclear reprogramming for the generation of human liver disease-specific iPS cells

■ Projektleitung: Beh-Pajooh, 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.), Anaestesie

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: Baum, Christopher (Prof. Dr.med.), Experimentelle Hämatologie

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.) und 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.) und 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

Forschungsprojekte Jahrgang 2011

X-Ray crystallographic analysis of sub-complexes of the mammalian apoptosome

■ Projektleitung: Abbey, Megha (w, L, Indien); Betreuer: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.rer.nat.) und Eschenburg, Susanne (Dr.rer.nat.), Biophysikalische Chemie

Ex vivo investigation of anti-inflammatory and immunomodulatory effects of Alpha 1-Antitrypsin (AAT)

■ Projektleitung: Aggarwal, Nupur (w, L, Indien); Betreuer: Janciauskiene, Sabina (Prof. Dr.), Pneumologie

Optimization of lentiviral vectors for melanoma immunotherapy

■ Projektleitung: Aggarwal, Shikkar (m, L, Indien); Betreuer: Stripecke, Renata (Prof.Dr.), Hämatologie und Onkologie

Biochemical & structural characterization of dynamins in complex with small molecule effectors & protein interaction partners

■ Projektleitung: Anand, Roopsee (w, L, Indien); Betreuer: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.rer.nat.) und Reubold, Thomas (Dr.rer.nat.), Biophysikalische Chemie

Autophagy in accelerated aging and senescence of Renal Transplantation

■ Projektleitung: Bhayana, Sagar (m, L, Indien); Betreuer: Schmitt, Roland (Dr.med.), Nephrologie

Transgenic expression of cytidine deaminase (CDD) and multidrug resistance gene 1 (MDR1) to optimise treatment strategies for acute leukemias and the myelodysplastic syndrome (MDS)

■ Projektleitung: Brennig, Sebastian (m, L, Deutschland); Betreuer: Moritz, Thomas (Prof. Dr.me.), REBIRTH, Reprommierung

Identification of the role of suppressors of cytokine signalling (SOCS) to maintain the balance between antigen-specific T cells and regulatory T cells (Tregs) in the adoptive immune response

■ Projektleitung: Bunse, Carola (w, L, Deutschland); Betreuer: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr.med.), Transfusionsmedizin

Transcriptional control of MN1 target genes

■ Projektleitung: Cruz, Michelle Maria Auraujo (w, L, Indien); Betreuer: Heuser, Michael (Prof. Dr.med.), Hämatologie und Onkologie

The role of Alpha1-Antitrypsin in inflammation: effects on Neutrophil adhesion and Neutrophil extracellular traps (NETs) formation

■ Projektleitung: Frenzel, Eileen (w, L, Deutschland); Betreuer: Janciauskiene, Sabina (Prof. Dr.), Pneumologie

Designing allosteric OAS activators as potential anti-viral agents

■ Projektleitung: Lohöfener, Jan (m, L, Deutschland); Betreuer: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.rer.nat.) und Fedorov, Roman (Dr.), Biophysikalische Chemie

Genomic and proteomic approach to biomarker identification for perioperative cardiovascular outcome

■ Projektleitung: Loghmani Khouzani, Houra (w, L, Iran); Betreuer: Theilmeier, Gregor (Prof. Dr.med.), Anästesiologie

Allosteric communication in the myosin motor domain

■ Projektleitung: Pathan, Salma (w, L, Indien); Betreuer: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.rer.nat.), Biophysikalische Chemie

Elucidation of microRNAs functions during liver regeneration

■ Projektleitung: Rani, Bhavna (w, L, Indien); Betreuer: Sharma, Armar (PhD) und Cantz, Tobias (Dr.), REBIRTH

Molecular and functional dissection of myosins at the membrane-cytoskeleton interphase

■ Projektleitung: Rajendraprasad, Girish (m, L, Indien); Betreuer: Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr.), Biophysikalische Chemie

Functional characterization of THOC5 in myeloid cells

■ Projektleitung: Saran, Shashank (m, L, Indien); Betreuer: Tamura-Niemann, Teruko (Prof.Dr.), Physiologische Chemie

Characterization of Hepatitis C virus quasispecies evolution in the interplay of virus-host interactions, viral fitness and immune response

■ Projektleitung: Schulte, Björn (m, L, Deutschland); Betreuer: Wölk, Benno (Dr.med.), Virologie

Contribution of autophagy to antigen presentation and autoimmunity

■ Projektleitung: Schwarz, Steffi (m, L, Deutschland); Betreuer: Behrens, Georg (Prof. Dr.med.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

Characterization of oncogenes on chromosome 21 identified by shRNA-based viability screening

■ Projektleitung: Stachorski, Lena (w, L, Deutschland); Betreuer: Klusmann, Jan-Henning (Dr.med.), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Characterization of HCV-specific CD8+ T cells in HCV seronegative and infected individuals

■ Projektleitung: Zhang, Shihong (w, L, China); Betreuer: Cornberg, Markus (PD Dr.med.), Gastroenterologie/ Hepatologie und Endokrinologie

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

Forschungsprofil

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". Ab dem Wintersemester 2005 wurde der Studiengang durch 10 Stipendien der Wilhelm-Hirte Stiftung, Hannover, gefördert. Die 10 Stipendiaten wurden 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 wurde. 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". Der Jahrgang 2011 wird durch Stipendien der Exzellenzinitiative, des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung DZIF und der MHH gefördert.

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, Immmunologischen 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 6. Semester durchgeführt.

Zwischenprüfung

Eine Zwischenprüfung erfolgt nach dem 3. Semester.

Für den Jahrgang 2011 hatten sich 423 Kandidaten aus 41 Ländern beworben. Nach dem dreistufigen Auswahlprozess konnten im Oktober 2011 25 Doktoranden aus 13 Ländern ihr Studium aufnehmen.

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 Studiengangs sowie das Online-Bewerbungsverfahren aus der Initiative finanziert.

Ein großer Teil der angebotenen Softskillls 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 Buchenau, Hohenheim und Osterholz-Scharmbeck, "Communication" und "Third party funding" am HZI in Braunschweig und am Weekend-Retreat in München 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.

Für die Studierenden des Studiengangs DEWIN wurde eine Summerschool im Juli 2011 in Potsdam mit international ausgewiesenen Wissenschaftlern auf dem Gebiet der Erreger-Wirt-Interaktionen veranstaltet.

Zur Aus- und Weiterbildung technischer Fähigkeiten wurden 18 Laborkurse von Mitgliedern des Zentrums für Infektionsbiologie für die Doktoranden angeboten. Zurzeit sind 82 Studierende im Promotionsprogramm eingeschrieben, von denen zwei Drittel Frauen sind. 60 % der Promovenden stammen aus Deutschland und 40 % aus dem Ausland.

Die Studierenden sind neben der MHH in Arbeitsgruppen der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, dem Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig und am Zentrum für experimentelle und klinische Infektionsforschung, Twincore, tätig. Die Zwischenprüfung des Jahrganges 2009 fand am 6. April 2011 mit einer Durschschnittsnote von

1,375 statt. Am 21. Januar 2011 verteidigten sechs Doktoranden und am 1. Juli 2011 neun Doktoranden erfolgreich ihre Dissertation. Der mit 1000 € dotierte Becton-Dickinson Biosciences PhD Preis wurde an Dr. Benjamin Wahl, der PhD-Preis der Wilhelm Hirte Stiftung an Dr. Imke Steffen verliehen. Der mit 1000 € dotierte HIRSIB-Preis wurde an Dr. Jörg Willenborg (Januar) und Tamas Dolowschiak, PhD (Juli) vergeben.

Abschlußprüfung, 21. Januar 2011*

Blazejewska, Paulina (w, L, Polen): Host-pathogen interactions during influenza A virus infections Schughart, Klaus (Prof. Dr.), Infektionsgenetik, HZI Braunschweig

Hahn, Ines (w, L, Deutschland): Professional phagocytes in the pulmonary host defense against Streptococcus pneumoniae infections in mice: role of phosphoinositide 3-kinase γ, Maus, Ulrich (Prof. Dr.), Experimentelle Pneumologie, MHH

Ksienzyk, Antje (w, L, Deutschland): Cellular and molecular analysis of antigen specific immune responses triggered by Interferon Regulatory Factor-1, Hauser, Hansjörg (Dr. rer. nat.), Molekulare Biotechnologie, HZI Braunschweig

Magnowska, Zofia (w, L, Polen): Membranes provide new insights into the pathogenicity of Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis Wehland, Jürgen (Prof. Dr.), Zellbiologie und Immunologie, HZI Braunschweig

Steffen, Imke (w, L, Deutschland): Identification and characterization of HIV capsid assembly inhibitors,Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Willenborg, Jörg (m, L, Deutschland): CcpA and ArgR: Two different strategies to control virulence gene expression in Streptococcus suis, Valentin-Weigand, Peter (Prof. Dr.), Mikrobiologie, Tierärztliche Hochschule

Abschlussprüfung, 1. Juli 2011

Bargen, Imke (w, L, Deutschland): Towards a murine infection model for Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis, Weiß, Siegfried (Dr. rer. nat.), Molekulare Immunologie, HZI Braunschweig

Bode, Constantin (m, L, Deutschland): Metabolism and distribution of Sphingosine 1-phosphate in the context of lymphocyte circulation, Gräler, Markus (Dr. rer. nat.), Immunologie, MHH

Dolowschiak, Tamas (m, L, Ungarn): Cell-cell communication as essential component of the epithelial innate host defence, Hornef, Mathias (Prof. Dr.), Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH

Jäger, Wiebke (w, L, Deutschland): The interplay of LANA, p53 and USP7 in KSHV latent replication, Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Langhans, Henriette (w, L, Deutschland): The role of the global transcriptional regulator SlyA for the virulence of enteric Escherichia coli, Dersch, Petra (Prof. Dr.), Molekulare Infektionsbiologie, HZI Braunschweig

Marquardt, Anja (w, L, Deutschland): Monitoring and direct visualization of mouse cytomegalovirus infection and reactivation, Messerle, Martin (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Schneider, Julia (w, L, Deutschland): Structure-based Design of Specific Inhibitors for Apicomplexa Myosins, Manstein, Dietmar (Prof. Dr.), Biophysikalische Chemie, MHH

Solodova, Evgenia (w, L, Russland): Type I interferons during the course of Listeria monocytogenes infection, Weiß, Siegfried (Dr. rer. nat.), Molekulare Immunologie, HZI Braunschweig

Wahl, Benjamin (m, L, Deutschland): Location matters: Functional and phenotypic plasticity of lymph node stromal cells and eosinophils in the intestine, Pabst, Oliver (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

*** m: Männlich, w: Weiblich, L: Lebenswissenschaftlicher Abschluß; M: Humanmedizin, Vet: Tiermedizin**

Forschungsprojekte Jahrgang 2007

Characterization of the type IV secretion system and secreted effectors in host interaction by Helicobacter hepaticus

■ Projektleitung: Bartonickova, Lucie (w, Tschechien); Betreuer: Josenhans, Christine (Prof. Dr.), Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH

An in vitro model to study Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in B-cells

■ Projektleitung: Kati, Semrah (w, Deutschland); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Identification and characterization of new host factors required for the cell entry of HSV1 into neurons
■ Projektleitung: Koithan, Thalea (w, Deutschland) ; Betreuer: Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie, MHH

The role of CCR7 in tolerance and immunity
■ Projektleitung: Moschovakis, Georgios-Leandros (m, Dr. med., Griechenland); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Forschungsprojekte Jahrgang 2008

Homing to lymph nodes via afferent lymphatics
■ Projektleitung: Braun, Asolina (w, Deutschland); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Role of mononuclear phagocytes in lung protective immunity against S. pneumoniae infections
■ Projektleitung: Brumshagen, Christina (w, Deutschland); Betreuer: Maus, Ulrich (Prof. Dr.), Experimentelle Pneumologie, MHH

The secondary envelopment of HSV1 in epithelial cells and neurons
■ Projektleitung: Buch, Anna (w, Deutschland); Betreuer: Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie, MHH

T cell response to hepatropic viruses in transgenic mice
■ Projektleitung: Cebula, Marcin (m, Polen) ; Betreuer: Wirth, Dagmar (Dr. rer. nat.), Genregulation und Differenzierung, HZI Braunschweig

Hepatitis C Virus - Human Immunodeficiency Virus Coinfection: Immune Mechanisms, Viral Interactions and Pathogenesis
■ Projektleitung: Eberhard, Johanna (w, Deutschland); Betreuer: Schmidt, Reinhold (Prof. Dr.) und Meyer-Olson (PD Dr.), Klinische Immunologie und Rheumatologie, MHH

Impact of in vivo induced regulatory T cells on priming of respiratory virus-specific T cell responses, immunopathology and pathogen clearance
■ Projektleitung: Frauendorf , Harro (m, Deutschland); Betreuer: Bruder, Dunja (Prof. Dr.), Immunregulation, HZI Braunschweig

Characterization of the immunomodulatory polymorphic RL11 glycoprotein of human cytomegalovirus
■ Projektleitung: Gabaev, Ildar (m, Russland) ; Betreuer: Messerle, Martin (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Virus-induced type I interferon responses by human antigen presenting cells
■ Projektleitung: Grabski, Elena (w, Deutschland); Betreuer: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), Experimentelle Infektionsforschung, Twincore

Identification of cellular kinases involved in the reactivation of Kaposi Sarcoma Herpesvirus
■ Projektleitung: Haas, Darya (w, Weißrussland); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Development and functional characteristics of IL-17 producing $\gamma\delta$ T cells
■ Projektleitung: Haas, Jan (m, Deutschland) ; Betreuer: Prinz, Immo (PD Dr.), Immunologie, MHH

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, MHH

Exogenous modulation of virulence in Pseudomonas aeruginosa
■ Projektleitung: Pelnikevich, Anna (w, Russland) ; Betreuer: Wiehlmann, Lutz (Dr. rer. nat.), Pädiatrische Pneumologie, MHH

The function of pUL37 for the cell entry, the assembly and the egress of Herpes Simplex Virus
■ Projektleitung: Sandbaumhüter, Malte (m, Deutschland) ; Betreuer: Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Immune homeostasis in the small intestine: A critical role for constitutive antigen sampling by M cells and dendritic cells
■ Projektleitung: Schulz, Olga (w, Deutschland) ; Betreuer: Pabst, Oliver (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Tumor targeting of filamentous phages displaying therapeutic molecules by bacterial carriers
■ Projektleitung: Stern, Christian (m, Deutschland) ; Betreuer: Weiß, Siegfried (Dr. rer. nat.), Molekulare Immunologie, HZI Braunschweig

The role of anaphylatoxin receptors in animal models of experimental colitis
■ Projektleitung: Wende, Elisabeth (w, Deutschland); Betreuer: Klos, Andreas (Prof. Dr.), Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH

Characterization of the pulmonary "virome" in patients at risk for the development of BOS (Bronchiolitits obliterans syndrome) by high throughput sequencing
■ Projektleitung: Yakushko, Yuri (m, Ukraine) ; Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

The host immune response to persistent Staphylococcus aureus infection
■ Projektleitung: Ziegler, Christina (w, Deutschland) ; Betreuer: Medina, Eva (PD Dr. rer. nat.), Infektionsimmunologie, HZI Braunschweig

Forschungsprojekte Jahrgang 2009

Role of basophils in immunological memory responses to pneumococcal protein antigens and S. pneumoniae infections in mice
■ Projektleitung: Bischof, Andrea (w, Deutschland) ; Betreuer: Maus, Ulrich (Prof. Dr.), Experimentelle Pneumologie, MHH

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: Daenthanasanmak, Anusara (w, Thailand); Betreuer: Stripecke, Renata (Prof. Dr.), Hämatologie, Hämostasis, Onkologie und Stammzellforschung, MHH

Function of the CD155 ligands TIGIT/WUCAM, CD96 and CD226 in the induction of humoral immunity
■ Projektleitung: Danisch, Simon (m, Deutschland); Betreuer: Bernhardt, Günter (Dr. rer. nat), Immunologie, MHH

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, Indien) ; Betreuer: Wagner, Annette (Prof. Dr.), Nephrologie, MHH

The dynamics and modes of Herpes Simplex Virus entry into different cell types
■ Projektleitung: Devadas, Deepika (w, Indien); Betreuer: Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Hepatitis C virus nonstructural protein domains required for the formation and correct subcellular targeting of the viral replication complex
■ Projektleitung: Dharan, Adarsh (m, Indien); Betreuer: Wölk, Benno (Dr. med.), Virologie, MHH

Functional analysis of rare allotypes of human Toll-like receptor 9
■ Projektleitung: Döring, Marius (m, Deutschland) ; Betreuer: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), Experimentelle Infektionsforschung, Twincore

Imaging of Antigen-presentation and DC-T interaction in Bronchus associated lymphoid tissue, BALT
■ Projektleitung: Fleige, Henrike (w, Deutschland); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Role of human DC-SIGN in anti-fungal immunity
■ Projektleitung: Ginter, Wiebke (w, Deutschland); Betreuer: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Infektionsimmunologie, Twincore

Egress of morbilliviruses from host cells
■ Projektleitung: Hinkelmann, Sarah (w, Deutschland); Betreuer: Herrler, Georg (Prof. Dr.) und Haas, Ludwig (Prof. Dr.), Virologie, TiHo

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, Taiwan); Betreuer: Hühn, Jochen (Prof. Dr.), Experimentelle Immunologie, HZI Braunschweig

Identification of host factors limiting HCV replication and assembly in non-human and non-liver cells
■ Projektleitung: Hüging, Kathrin (w, Deutschland); Betreuer: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.), Experimentelle Virologie, Twincore

Signal network analyses of the Met pathway activated by the invasin Internalin B from Listeria monocytogenes
■ Projektleitung: Jurrat, Kirstin (w, Deutschland); Betreuer: Jänsch, Lothar (Prof. Dr.), Zelluläre Proteomforschung, HZI Braunschweig

Intracellular trafficking of phagosomes and immunity: lessons from mycobacteria
■ Projektleitung: Kasmapour Seighalani, Bahram (m, Iran); Betreuer: Gutierrez, Maximiliano (Dr. rer. nat.), Vakzinologie und angewandte Mikrobiologie, HZI Braunschweig

Crosstalk of T cell receptor signaling and IFN receptor signaling
■ Projektleitung: Kemper, Lucas (m, Deutschland); Betreuer: Hauser, Hansjörg (Dr. rer. nat.), Molekulare Biotechnologie, HZI Braunschweig

An animal model for biofilm formation of Pseudomonas aeruginosa
■ Projektleitung: Komor, Uliana (w, Russland); Betreuer: Weiß, Siegfried (Dr. rer. nat.), Molekulare Immunologie, HZI Braunschweig

Establishment of a mouse model for liver specific HCV expression and replication
■ Projektleitung: Kruse, Natascha (w, Deutschland); Betreuer: Wirth, Dagmar (Dr. rer. nat.), Genregulation und Differenzierung, HZI Braunschweig

The function of follicular nodules in the gut and peritoneal cavity for the generation of intestinal Immunoglobulin A
■ Projektleitung: Lindner, Cornelia (w, Deutschland); Betreuer: Pabst, Oliver (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Host factors implicated in 1-integrin initiated transcytosis of Yersinia pseudotuberculosis
■ Projektleitung: Opitz, Wiebke (w, Deutschland); Betreuer: Dersch, Petra (Prof. Dr.), Molekulare Infektionsbiologie, HZI Braunschweig

The role of IRAK-1 in inflammatory responses of the lung

■ Projektleitung: Visic, Julia (w, Deutschland); Betreuer: Hansen, Gesine (Prof. Dr.), Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie

Forschungsprojekte Jahrgang 2010

Analysis of the superagonistic anti-CD28 mediated T cell stimulation

■ Projektleitung: Bartholomäus, Patrick (m, Deutschland); Betreuer: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), Experimentelle Infektionsforschung, Twincore

Dynamic interaction between microbiota and the intestinal barrier

■ Projektleitung: Basic, Marijana (w, Kroatien) ; Betreuer: Bleich, André (Prof. Dr.), Versuchstierkunde, MHH

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, Deutschland); Betreuer: Maus, Ulrich (Prof. Dr.), Experimentelle Pneumologie, MHH

The dynamics of intracellular transport of Herpes Simplex Virus during neuronal infections

■ Projektleitung: Bialy, Dagmara (w, Polen) ; Betreuer: Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Immune Evasion in the initial phase of Pseudomonas aeruginosa biofilm development

3Projektleitung: Casilag, Fiordiligie (w, Philippinen); Betreuer: Häußler, Susanne (Prof. Dr.), Pathophysiologie bakterieller Biofilme, Twincore

LPS attenuated Salmonella typhimurium for tumor therapy

■ Projektleitung: Frahm, Michael (m, Deutschland); Betreuer: Weiß, Siegfried (Dr. rer. nat.), Molekulare Immunologie, HZI Braunschweig

Comparative analysis of HIV and Ebolavirus counteraction of tetherin, a novel antiviral host cell protein

■ Projektleitung: Gnirß, Kerstin (w, Deutschland); Betreuer: Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Redundant and non-redundant pathways of virus sensing

■ Projektleitung: Heinrich, Julia (w, Deutschland); Betreuer: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), Experimentelle Infektionsforschung, Twincore

Analysis of TCR repertoire dynamics of $\gamma\delta$ T cells in the course of microbial infections

■ Projektleitung: Kashani, Elham (w, Iran) ; Betreuer: Prinz, Immo (PD Dr.), Immunologie, MHH

Changes of the capsid assembly network during the cytomegalovirus infection cycle

■ Projektleitung: Kleine-Albers, Jennifer (w, Deutschland); Betreuer: Messerle, Martin (Prof. Dr.), Virologie, MHH

The dynamics of interaction between herpes- and retroviral genomes and host chromatin

■ Projektleitung: Richter, Ulrike (w, Deutschland); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Identification of Interferon target cells and their time-resolved induction by viral infection

■ Projektleitung: Schwerk, Johannes (m, Deutschland); Betreuer: Hauser, Hansjörg (Dr. rer. nat.), Molekulare Biotechnologie, HZI Braunschweig

Spatio-temporal distribution of mCMV following pulmonary infection and anti-viral defence strategies in newborn mice

■ Projektleitung: Stahl, Felix (m, Dr. med., Deutschland); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Modulation of immune cell egress during infection

■ Projektleitung: Ugur, Milas (m, Türkei) ; Betreuer: Pabst, Oliver (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Mechanisms of dendritic cell mediated recognition and immune regulation in intestinal infections with Citrobacter rodentium

■ Projektleitung: Wang, Zuobai (m, China) ; Betreuer: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.) und Lochner, Matthias (Dr. rer. nat.), Infektionsimmunologie, Twincore

Forschungsprojekte Jahrgang 2011

Functional implications of host genetic factors affecting control of hepatitis C virus infection

■ Projektleitung: Bittorf, Robert Marten (m, Deutschland); Betreuer: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), Experimentelle Infektionsforschung, Twincore

Signaling processes inducing cytoskeletal rearrangements upon Yersinia host cell interaction

■ Projektleitung: Geyer, Rebecca (w, Deutschland) ; Betreuer: Dersch, Petra (Prof. Dr.), Molekulare Infektionsbiologie, HZI Braunschweig

The PLCγ/calcineurin/NFAT pathway as a novel therapeutic target for Kaposi Sarcoma Herpesvirus-induced aberrant angiogenesis

■ Projektleitung: Gramolelli, Silvia (w, Italien) ; Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Impact of type I interferon-induced hematopoietic stem cell proliferation on immune cell homeostasis and anti-viral immune cell responsiveness

■ Projektleitung: Hirche, Christoph (m, Deutschland) ; Betreuer: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), Experimentelle Infektionsforschung, Twincore

The assembly of Herpes Simplex Virus - the inner tegument protein pUL36

■ Projektleitung: Ivanova, Lyudmila (w, Bulgarien) ; Betreuer: Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Therapy of solid tumors using recombinant probiotic E. coli

■ Projektleitung: Kocijancic, Dino (m, Dänemark) ; Betreuer: Weiß, Siegfried (Dr. rer. nat.), Molekulare Immunologie, HZI Braunschweig

Spatio-temporal distribution of plasmacytoid DC in immunity and tolerance: A 2Photon microscopy study

■ Projektleitung: Kohli, Karan (m, Indien) ; Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

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: Mohr, Juliane (w, Deutschland); Betreuer: Hofreuter, Dirk (Prof. Dr.), Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH

Congenital CMV Infection in Development and Maintenance of the T-Cell Compartment

■ Projektleitung: Oduro, Jennifer Dora (w, Deutschland) ; Betreuer: Cicin-Sain, Luka (Dr. med., PhD), Immunalterung und chronische Infektionen, HZI, Braunschweig

Relevance of serological and immune marker in HBV/HCV-coinfected patients

■ Projektleitung: Owusu Sekyere, Solomon (m, Ghana) ; Betreuer: Wedemeyer, Hans Heinrich (Prof. Dr.) Gastroenterologie, Hepatologie and Endokrinologie, MHH

Characterization of Hepatitis C Virus-specific antiviral compounds and viral resistance mechanisms
■ Projektleitung: Perin, Paula (w, Brasilien) ; Betreuer: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.), Experimentelle Virologie, Twincore

Molecular interactions of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis with host cells
■ Projektleitung: Ruangkiattikul, Nantaporn (w, Thailand) ; Betreuer: Valentin-Weigand, Peter (Prof. Dr.), Mikrobiologie, Tierärztliche Hochschule

Contribution of Th17-type cytokine producing $\gamma\delta$ T cells to the control of microbial infections
■ Projektleitung: Sandrock, Inga (w, Deutschland); Betreuer: Prinz, Immo (PD Dr.), Immunologie, MHH

Identification of novel antibiotic resistance determinants in Pseudomonas aeruginosa
■ Projektleitung: Schniederjans, Monika; Betreuer: Häußler, Susanne (Prof. Dr.), Chronische Pseudomonas Infektionen, HZI, Braunschweig

Interplay of TLR and RIG-I mediated anti-viral signalling in virus infection
■ Projektleitung: Shin, Danim (w, Deutschland); Betreuer: Hauser, Hansjörg (Dr. rer. nat.), Molekulare Biotechnologie, HZI Braunschweig

To investigate the role of neonatal toll like receptor 7 in a VSV infection model
■ Projektleitung: Solmaz, Gülhas (w, Türkei); Betreuer: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Infektionsimmunologie, Twincore

Interference of HIV-1 with lysosomal degration: Implication for pathogenesis and viral immunity
■ Projektleitung: Tappe, Kim Annchen (w, Deutschland); Betreuer: Behrens, Georg (Prof. Dr.), Klinische Immunologie und Rheumatologie, MHH

Interaction of hepatitis B virus - hepatitis Delta Virus co-infection in a humanized mouse model
■ Projektleitung: Taranta, Andrzej (m, Polen); Betreuer: Manns, Michael Peter (Prof. Dr.) und Wursthorn, Karsten (Dr. med.), Gastroenterologie, Hepatologie and Endokrinologie, MHH

Characterization of mouse cytomegalovirus genes affecting surface molecules on antigen presenting cells
■ Projektleitung: Thiel, Nadine (w, Deutschland) ; Betreuer: Messerle, Martin (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Anti-viral potential of inflammatory non-interferon mediators
■ Projektleitung: Van, Nguyen Dinh (m, Vietnam); Betreuer: von Hahn, Thomas (Dr. med.), Gastroenterologie, Hepatologie and Endokrinologie, MHH

Stimulus-responsive functionalized Nanoparticles for the Prevention and Therapy of Implant Infections - Identification of antimicrobial and immunmodulatory candidate substances
■ Projektleitung: Voigt, Claudia (w, Deutschland); Betreuer: Stiesch, Meike (Prof. Dr.) und Eberhard, Jörg (Prof. Dr.), Zahnärztliche Prothetik, MHH

Molecular characterization of early steps in the viral replication cycle in hepatitis B/D co-infection
■ Projektleitung: Wilson, Matthew (m, Großbritannien); Betreuer: Manns, Michael Peter (Prof. Dr.), Gastroenterologie, Hepatologie and Endokrinologie, MHH und Ciesek, Sandra (PD Dr.), Experimentelle Virologie, Twincore

Differentiation and function of regulatory macrophages (regMΦ)
■ Projektleitung: Yu, Kai (w, China); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Spacial and temporal changes of the intestinal epithelial gene expression and its functional role for mucosal homeostasis

- Projektleitung: Zhang, Kaiyi (w, China); Betreuer: Hornef, Mathias (Prof. Dr.), Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH

Viral immune modulation: properties and applications of Human Cytomegalovirus UL11

- Projektleitung: Zischke, Jasmin (w, Deuischland); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences

- **Sprecher:** **Prof. Dr. Christopher Baum**
- **stellvertr. Sprecher:** **Prof. Dr. Renata Stripecke**
- **Koordination:** **Dr. Daniela Pelz / Annette Broll**

Tel.: 0511/532-6067 • E-Mail: baum.christopher@mh-hannover.de • www.rebirth-hannover.de/en/phd-program.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 für Sprach- und weitere überfachliche Kurse zur Verfügung.

Die regenerative Medizin erfordert die Zusammenarbeit von Wissenschaftlern aus den Bereichen der Lebens-, Natur- und Ingenieurswissenschaften 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 den regenerativen Wissenschaften vermittelt. Außerdem wird die Regeneration der vier für REBIRTH relevanten Organsysteme behandelt (Herz, Blut, Lunge und Leber). Die Regeneration weiterer Organsysteme wie z.B. die der Haut wird ebenfalls abgedeckt. Einen zusätzlichen Themenschwerpunkt bilden ‚enabling technologies' sowie Regularien und Prozesse, die für die Translation der Forschung in die Klinik relevant sind. Unterrichtet werden die Doktoranden von Wissenschaftlern der an REBIRTH beteiligten Institutionen sowie von Wissenschaftlern kooperierender Einrichtungen. 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

2011 wurden 308 Bewerbungen aus 41 verschiedenen Ländern über das online Bewerbungssystem der HBRS eingereicht. In einem zweistufigen Auswahlverfahren wurden 17 Bewerber ausgewählt, die im Oktober mit dem Programm begonnen haben. Im Dezember 2011 waren 71 Studenten im Programm eingeschrieben. 33 Studenten sind männlich, 38 Studenten sind weiblich; 33 von ihnen kommen aus Deutschland, 38 aus dem Ausland, wobei 20 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 Zentrums für Infektionsforschung und des Instituts für Nutztiergenetik, Mariensee (FLI).

Im März legten 16 Studenten des Jahrgangs 2009 erfolgreich die Zwischenprüfung ab. Prof. Christopher Baum (Vorsitzender des PhD Programms) überreichte die Urkunden während des jahrgangsübergreifenden Retreats am 31. März und 1. April. Dort stellten die Studenten der Jahrgänge 2008 und 2009 den bisherigen Stand ihres Projektes in einem 10-minütigen Vortrag vor; die Studenten des Jahrgangs 2010 präsentierten ihre Projekte anhand von Postern. Die Preise für die besten Vorträge gingen an Sylvia Merkert (LEBAO, MHH) und Dag Heinemann (Biomedizinische Optik, LZH); die Preise für die besten Poster an Debanjana Chatterjee (Klinik für Immunologie und Rheumatologie, MHH) und Henning Kempf (LEBAO, MHH).

Promotionen

Am 28. Januar 2011 schlossen die ersten vier Doktorandinnen das PhD Programm erfolgreich mit der Promotion ab. Ende Juni folgten sechs weitere Verteidigungen. Diese bestehen aus einem 20-minütigen Vortrag gefolgt von einer 30 bis 40-minütigen Diskussion. Die Prüfung wird von einem externen und einem internen Prüfer abgenommen. In die Abschlussnote fließen neben der Verteidigung drei Gutachten zur Dissertationsschrift (erstellt vom externen und internen Prüfer sowie der Betreuergruppe [s.u.]) und die Note der Zwischenprüfung zu gleichen Teilen ein. Die Abschlüsse 2011 wurden drei Mal mit summa cum laude, sechs Mal mit magna cum laude und einmal mit cum laude bewertet.

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.

Abschlussprüfungen 28. Januar 2011*

Butueva, Milada (Dr. med., w, M, Russland): Strategies for Expansion of Human and Murine Endothelial Cells; Betreuerin: Wirth, Dagmar (Dr. rer. nat.), Molekulare Biotechnologie, HZI

Rittelmeyer, Ina (w, L, Deutschland): Lentiviral Vector Induced Insertional Mutagenesis in Gene Therapy of Hereditary Liver Diseases; Betreuer: Ott, Michael (Prof. Dr. med.), Zell- und Gentherapie, TWINCORE

Surdziel, Ewa (w, L, Polen): The Functional Role of miR-125b in Granulopoiesis; Betreuer: Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.) / Eder, Matthias (Prof. Dr. med.), beide Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation

Walter, Christine geb. Völkel (w, L, Deutschland): Retroviral Protein Transfer for Transient Cell Modification; Betreuer: Baum, Christopher Henrik (Prof. Dr. med.) / Schambach, Axel (Dr. med., PhD), beide Abteilung Experimentelle Hämatologie

Abschlussprüfungen 24. Juni 2011*

Botezatu, Lacramioara (w, L, Rumänien): Towards Expansion of Hematopoietic Stem Cells by Conditional Immortalization; Betreuerin: Wirth, Dagmar (Dr. rer. nat.), Molekulare Biotechnologie, HZI

Derks, Mareike (w, L, Deutschland): Cartilage Tissue Engineering for Stabilizing Purposes of a Bioartificial Trachea; Betreuer: Hilfiker, Andres (Dr. phil.), LEBAO

Rothe, Michael (m, L, Deutschland): Lentiviral Vector Induced Insertional Mutagenesis in Gene Therapy of Hereditary Liver Diseases; Betreuer: Ott, Michael (Prof. Dr. med.), Zell- und Gentherapie, TWINCORE / Modlich, Ute (Dr. vet. med., PhD), Abteilung Experimentelle Hämatologie

Saran, Namita (w, L, Indien): Identification and Characterization of Physiologic T Cell Precursors and Role of miRNAs in Lymphoid Lineage Commitment; Betreuer: Krueger, Andreas (Dr. rer. nat.), Institut für Immunologie

Singh, Vivek Vikram (m, L, Indien): Kaposi's Sarcoma-associated Herpesvirus vFLIP-dependent Intracellular Signalling Pathways and their Role in Endothelial Spindle Cell Formation and Viral Latency; Betreuer: Schulz, Thomas Friedich (Prof. Dr. med.), Institut für Virologie

Wolf, Kathrin (w, L, Deutschland): Microarray-based Differential Gene Expression Analysis of the Tumor Colonizing Bacterium Salmonella enterica serovar Typhimurium; Betreuer: Weiß, Siegfried (Dr. rer. nat.), Molekulare Biotechnologie, HZI

*** Erläuterung der Abkürzungen**

m = männlich; w = weiblich; I = Ingenieurswissenschaften; L = Lebenswissenschaften; M = Medizin; N = Naturwissenschaften; V = Veterinärmedizin; FLI = Friedrich-Loeffler-Institut, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit; HZI = Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig; LUH = Leibniz Universität Hannover; TWINCORE = Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung

Forschungsprojekte Jahrgang 2007

Characterisation of Lung Dysplasia

■ Projektleitung: Londhe, Kishor Bapu (m, I, Indien); Betreuer: Borlak, Jürgen (Prof., PhD), Institut für Pharmako- und Toxikogenomikforschung, MHH

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

Generation of Surgically Implantable Bioartificial Cardiac Tissue for Reconstructive Therapy Based on primate Pluripotent Stem Cells

■ Projektleitung: Roa Lara, Angelica (w, L, Kolumbien); Betreuer: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.), LEBAO

Differentiation of Embryonic Stem Cells into Type II Alveolar Epithelial Cells

■ Projektleitung: Schmeckebier, Sabrina (w, L, Deutschland); Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), LEBAO

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

Forschungsprojekte Jahrgang 2008

Strategies for Functionalisation of Electrospun Fibres with Bioactive Substances

■ Projektleitung: Chakradeo, Tanmay (m, L, Indien); Betreuer: Glasmacher, Birgit (Prof. Dr. Ing., LUH), 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

Stem Cell Based Gene Therapy: A Novel Approach for the Treatment of alpha1-antitrypsin Deficiency

■ 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 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

Role of Notch Signaling in Postnatal Arteriogenesis

■ Projektleitung: Krishnasamy, Kashyap (m, L, Indien); Betreuer: Limbourg, Florian (Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie

Myeloprotection by (Over)Expression of Cytidine Deaminase (CDD)

■ Projektleitung: Lachmann, Nico (m, L, Deutschland); Betreuer: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), REBIRTH

Telomere Shortening and Chromosomal Instability Inducing Malignant Transformation of Hematopoietic Stem Cells

■ Projektleitung: Lange, Kathrin (w, L, Deutschland); Betreuer: Göhring, Gudrun (Dr. med.) / Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr. med.), beide Institut für Zell- und Molekularpathologie

Generation of Patient Specific iPS Cells and Zinc-Finger Nuclease baded gene targeting

■ Projektleitung: Merkert, Sylvia (w, L, Deutschland); Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), LEBAO

Towards Understanding the Impact of Polysialic Acid Expression 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

Control of Cardiac Homeostasis and Function by Microvascular Notch Signalling

■ Projektleitung: Saghafian, Maryam (w, V, Iran); Betreuer: Limbourg, Florian (Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie

Biosynthesis and Function of the Notch Specific Glycotope Xyl-Xyl-Glc

■ Projektleitung: Sethi, Maya (w, L, Deutschland); Betreuer: Bakker, Hendrikus (Dr. rer. nat.) / Gerady-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.), beide Institut für Zelluläre Chemie

Liposomes in Transfusion Medicine - An Approach to Increase the in vitro Storage Stability of Red Blood Cells

■ Projektleitung: Stoll, Christoph (m, I, Deutschland); Betreuer: Wolkers, Willem (Prof. Dr. Ir.), Institut für Mehrphasenprozesse, LUH

Application of Biomolecules for Cryopreservation of Human Endothelial Cells

■ Projektleitung: Sun, Huan (w, I, China); Betreuer: Hofmann, Nicola (Dr. rer. nat.) / Glasmacher, Birgit (Prof. Dr. Ing.), beide Institut für Mehrphasenprozesse, LUH

The Role of miRNAs in T-Cell 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

Forschungsprojekte Jahrgang 2009

Water Transport Processes During Freezing of Cells Used to Predict Optimal Cooling Rates for Cryopreservation

■ Projektleitung: Akhoondi, Maryam (w, I, Iran); Betreuer: Wolkers, Willem (Prof. Dr. Ir.), Institut für Mehrphasenprozesse, LUH

Nanoparticles and Coatings 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

Differentiation of Mouse and Human Embryonic Stem Cells into Insulin-Producing Cells

■ Projektleitung: Diekmann, Ulf (m, L, Deutschland); Betreuer: Naujok, Ortwin (Dr. rer. nat.) / Lenzen, Sigurd (Prof. Dr. med.), 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: Schiedlmeier, Bernhard (Dr. rer. nat.) / Baum, Christopher Henrik (Prof. Dr. med.), beide Abteilung Experimentelle Hämatologie

Generation of Porcine Induced Pluripotent Stem Cells (iPS) by Nonviral Methods

■ Projektleitung: Fricke, Kerstin (w, V, Deutschland); Betreuer: Niemann, Heiner (Prof. Dr. med. vet.), Institut für Nutztiergenetik, Mariensee (FLI)

Contribution of Semaphorin 5A to the Rejection of Allogeneic Cells

■ Projektleitung: Gras, Christiane (w, L, Deutschland); Betreuer: Ferreira de Figueiredo, Constanca Sofia (Dr. rer. nat.) / Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.), beide Institut für Transfusionsmedizin

A Humanized Model 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

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

Generation of Induced Pluripotent Stem Cells from Patients with Hereditary Immune Defects

■ Projektleitung: Kühle, Johannes (m, L, Deutschland); Betreuer: Schambach, Axel (Dr. med., PhD) / Baum, Christopher Henrik (Prof. Dr. med.), beide Abteilung für Experimentelle Hämatologie

Modulation of Graft-versus-Host - and Graft-versus-Leukemia - effects through miRNA after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

■ Projektleitung: Lee, Chun-Wei (m, L, Taiwan); Betreuer: Könecke, Christian (Dr. med.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation / Institut für Immunologie

Towards Expandable Cells upon Differentiation from Induced Pluripotent Stem Cells

■ 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

Regulation of Lymphocyte Differentiation Through microRNA

■ 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: Schlahsa, Laura (w, L, Deutschland); Betreuer: Ferreira de Figueiredo, Constanca Sofia (Dr. rer. nat.) / Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.), beide Institut für Transfusionsmedizin

Forschungsprojekte Jahrgang 2010

Production and Characterization of hTFPI Transgenic Pigs and TF Knock-Down Pigs for Xenotransplantation Research

■ Projektleitung: Ahrens, Hellen (w, V, Deutschland); Betreuer: Niemann, Heiner (Prof. Dr. med. vet.), Institut für Nutztiergenetik, Mariensee (FLI)

Generation and Genetic Correction of X-SCID Patient-Derived iPS Cells

■ Projektleitung: Al-Zu'bi, Jamal (m, L, Jordanien); Betreuer: Cathomen, Toni (Prof., PhD), Abteilung für Experimentelle Hämatologie

Generation of HLA Universal Platelets: Functional Tests Using a Humanized Mouse Model and Production of Platelets in Large Scale

■ Projektleitung: Antarianto, Radiana (w, M & L, Indonesien); Betreuer: Ferreira de Figueiredo, Constanca Sofia (Dr. rer. nat.) / Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.), beide Institut für Transfusionsmedizin

The effect of the immunomodulatory HCMV protein US3 on Tapasin mediated Antigen Presentation to Avoid CTL recognition

■ Projektleitung: Badrinath, Soumya (w, L, Indien); Betreuer: Bade-Döding, Christina (Dr. rer. nat.) / Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.), 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

Structure and Function Analysis of Cell Proliferation Control by pp32 (ANP32A) and pp32r1 (ANP32C)

■ Projektleitung: Buddaseth, Salma (w, L, Indien); Betreuer: Huyton, Trevor (Dr. rer. nat.) / Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.), beide Institut für Transfusionsmedizin

Functional Interactions between Mesenchymal Stem Cells and NK 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

Discovery of Genes Enhancing the Competitive Fitness of Hematopoietic Cells

■ 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

Improving Cardiomyogenic Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells (hPSC) by Small Molecules

■ Projektleitung: Kempf, Henning (m, L, Deutschland); Betreuer: Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.) / Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), beide LEBAO

(Glyco)proteomic Analysis of iPS Cells 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.

Establishment of Conditionally Immortalized Hepatic Cells

■ Projektleitung: Lipps, Christoph (m, I, Deutschland); Betreuer: Wirth, Dagmar (Dr. rer. nat.), Molekulare Biotechnologie, HZI

The Role of microRNAs in Hepatic Differentiation of Murine and Human Embryonic 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: Differences in Reprogramming Rates, Karyotypic Abnormalities and Frequency of Accumulated Mutations

■ 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

Forschungsprojekte Jahrgang 2011

Improved Transgene Expression in Pluripotent Cells by Use of Zink Finger Nucleases and Ubiquitous Chromatin Opening Elements (UCOE)
■ Projektleitung: Ackermann, Mania (w, L, Deutschland); Betreuer: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), REBIRTH

Role of miRNA in Controlling Lymphoid Development
■ Projektleitung: Blume, Jonas (m, L, Deutschland); Betreuer: Krueger, Andreas (Dr. rer. nat.), Institut für Immunologie

Cell Encapsulation in Polymer Fibres and Micro-Particles Using High Voltage Processing
■ Projektleitung: Gryshkov, Oleksandr (m, N, Ukraine); Betreuer: Glasmacher, Birgit (Prof. Dr. Ing., LUH), Institut für Mehrphasenprozesse, LUH

Multipotentiality of Human Liver Stem Cells
■ Projektleitung: Guttierez Jauregui, Rodrigo (m, I, Mexiko); Betreuer: Bock, Michael (Dr. med.), Zell- und Gentherapie, TWINCORE

G-CSF-Dependent Protein De-/Acetylation in Myeloid Differentiation and Leukemogenesis
■ Projektleitung: Klimiankou, Maksim (m, L, Weißrussland); Betreuer: Skokowa, Julia (Prof., PhD), Kinderheilkunde, Niedersachsenprofessur für Molekulare Hämatopoese

Mpl Signalling Targets for the Regeneration of Hematopoietic Stem Cells
■ Projektleitung: Kohlscheen, Saskia (w, L, Deutschland); Betreuer: Modlich, Ute (Dr. vet. med., PhD), Abteilung Experimentelle Hämatologie / Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), REBIRTH

Development of a Vascularized Myocardial Construct for Restoration of Cardiac Muscle
■ Projektleitung: Manikowski, Dominique (w, L, Deutschland); Betreuer: Hilfiker, Andres (Dr. phil), LEBAO

Self-Assembling Bioactive Nanofibres Designed to Target Neovascularization Enhance Ischemic Tissue Repair
■ Projektleitung: Menon, Akshay (m, L, Indien); Betreuer: Tongers, Jörn (Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie

Analysis of Aberrant Glycosylation of Patient Specific iPSCs
■ Projektleitung: Müller, Christina (w, L, Deutschland); Betreuer: Büttner, Falk (Dr. rer. nat.) / Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.), beide Institut für Zelluläre Chemie

Tracing Transient Stages of Hematopoietic Disorders Using iPSC Technology
■ Projektleitung: Pittermann, Erik (m, L, Deutschland); Betreuer: Klusmann, Jan-Henning Cornelius (Dr. med.), Klinik für Kinderheilkunde, Päd. Hämatologie und Onkologie

Mechanisms and Consequences of Hyperactivated HCLS1 Protein in Myeloid Leukemias
■ Projektleitung: Samareh Abolhasani, Bardia (m, L, Iran); Betreuer: Skokowa, Julia (Prof., PhD), Kinderheilkunde, Niedersachsenprofessur für Molekulare Hämatopoese

Function of T Cell Subsets & Cytokines in Murine Acute Graft-vs-Host Disease (GvHD)
■ Projektleitung: Schreder, Alina (w, L, Deutschland); Betreuer: Könecke, Christian (Dr. med.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation / Institut für Immunologie

Targeted Entry of Lentiviral Vectors for Gene Therapy

■ Projektleitung: Sharma, Neeti (w, L, Indien); Betreuer: Schambach, Axel (Dr. med., PhD), Abteilung Experimentelle Hämatologie & Ott, Michael (Prof. Dr. med.), Zell- und Gentherapie, TWINCORE

Ex vivo and in vivo Pdx1 mediated Transprogramming of Liver Cells into Insulin Producing Cells

■ Projektleitung: Stückemann, Viola (w, L, Deutschland); Betreuer: Ott, Michael (Prof. Dr. med.), Zell- und Gentherapie, TWINCORE & Schambach, Axel (Dr. med., PhD), Abteilung Experimentelle Hämatologie

Thermal Fingerprinting of Matrix Implants

■ Projektleitung: Wang, Shangping (w, I, China); Betreuer: Wolkers, Willem (Prof. Dr. Ir.), Institut für Mehrphasenprozesse, LUH

LINE1-mediated Retrotransposition in Human Pluripotent Stem Cells: Consequences for Genomic Stability of hES and hiPS Cells and its Derivatives

■ Projektleitung: Witthuhn, Anett (w, L, Deutschland); Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), LEBAO

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: haverich.axel@mh-hannover.de • www.sfb-transregio-37.de

Forschungsprofil

Der Sonderforschungsbereich SFB/Transregio 37 „Mikro- und Nanosysteme in der Medizin - Rekonstruktion biologischer Funktionen" wird von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) von 2007 bis 2012 mit einer Summe von 12,2 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 biologischer/biochemischer Zellebene. Der erwartete technologische Durchbruch in diesem Bereich wird somit insbesondere auch von Fortschritten in der Mikro- und Nanosystemtechnologie abhängen.

Zur effizienten und erfolgreichen Umsetzung der im SFB/Transregio 37 formulierten Ziele wurde bereits auf Teilprojektebene bewusst auf eine transdisziplinäre und transregionale Bündelung der individuellen Kompetenzen der Standorte Hannover (MHH, TiHo, Leibniz Uni, LZH), Rostock (Uni Rostock) und Aachen (RWTH Aachen, Uniklinikum Aachen) gesetzt. Nicht nur der Zusammenarbeit auf wissenschaftlicher Ebene, sondern insbesondere auch der Zusammenarbeit auf translationaler Ebene unter besonderer Herausstellung des medizinischen Problems wurde somit Rechnung getragen. So konnten bereits gezielt innovative Produkte auf dem Gebiet der Mikro- und Nanotechnologie sowie der Medizinprodukte entwickelt 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 Zellverbünden 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. Mikrostents 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 Prof. 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. Einen der vielen Aspekte des Projektes bildet dabei die Vitalisierung der Trägermatrix im Sinne der definierten Ansiedlung zellulärer Komponenten. 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 in den Jahren 2010 und 2011 weitere Versuche initiiert.

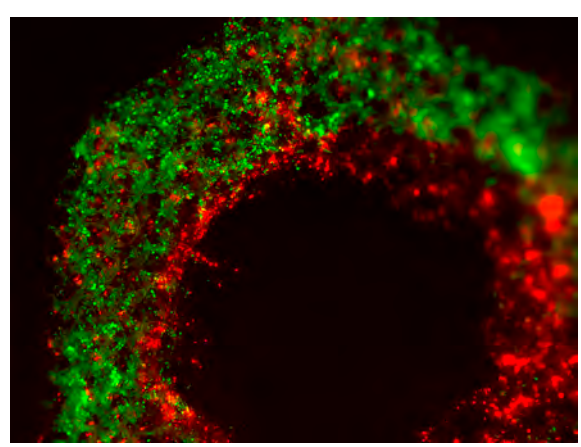


Abb.1: LIFT bedrucktes PEG Scaffold. (grün: vaskuläre, glatte Muskelzellen; rot: Endothelzellen) aus: Grüne & Pflaum et al., Tissue Eng Part C Methods. 2011 Oct;17(10):973-82

Ziel dieser Versuche war es durch hoch 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 drei-dimensionale Kapillarrisierung zu induzieren.

Bei Vergleich der vorgegebenen Zellablagemuster und der letztendlich umgesetzten Zellgruppen wird deutlich, dass mit Hilfe der Methode des LIFT eine hoch definierte Zellpositionierung möglich ist. Darüber hinaus konnte in mehrtägiger Kultur der Zellen bereits eine spontane Kapillarbildung beobachtet werden. Zukünftige Arbeiten werden sich insbesondere der weiteren Evaluation dieser Thematik widmen.

Andere Schwerpunkte innerhalb des Teilprojektes C1umfassen die Synthese und Analyse weiterer biodegradierbarer Biopolymere, die Funktionalisierung von Scaffolds, z.B. mit Wachstumsfaktoren, Adhäsionsmolekülen und anderen (Bio) Molekülen, die Identifizierung autologer Zellquellen zur Isolation, Expansion und Differenzierung Gefäßwand typischer Zellen sowie die weitere Evalution eines eigens entwickelten Bioreaktorsystems zur Langzeitkultur und Konditionierung der generierten bioartifiziellen Gefäß-Konstrukte.

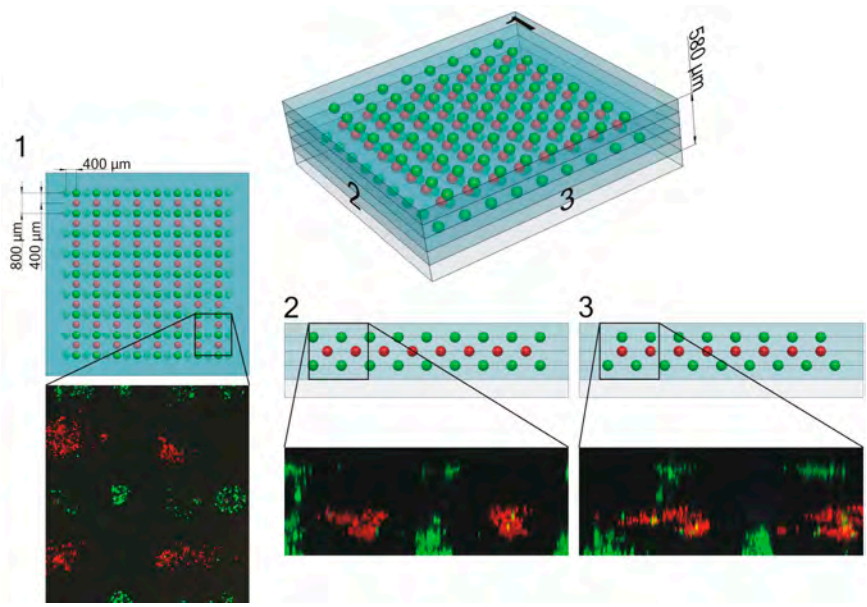


Abb. 2: Hochdefinierte 3D-Zellplatzierung mithilfe des LIFT- Verfahrens. (grün: Zellgruppen von vaskulären, glatten Muskelzellen; rot: Zellgruppen von Endothelzellen)

Forschungsprojekte

A2: Lasergestützte Transfektion von Stammzellen

■ Projektleitung: Escobar, H. Murura (Dr. rer. nat.), TiHo; Heisterkamp, A. (Prof. Dr. rer. nat.), LZH; Junghanß, C. (Prof. Dr. med.), KIM-Uni Rostock

A4: Laserinduzierter Vorwärtstransfer von Biomaterialien

■ Projektleitung: Chichkov, B. (Prof. Dr. rer. nat.), LZH; Steinhoff, G. (Prof. D. med.), KHC-Uni Rostock; Reimers, K. (Prof. Dr. rer. nat.), PHW-MHH

A5: Optisch induzierte Anregung der Cochlea. Entwicklung eines optoakustischen Aktors für die Cochlea mit geeignetem Navigationssystem und Nanoreaktoren.

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. h.c. Dr. med.), HNO-MHH; Ertmer, W. (Prof. Dr. rer. nat.), IQO-LUH

B1: Entwicklung einer künstlichen Stammzellnische zur STeuerung von mesenchymalen Stammzellen durch synthetische Matrizes unter Berücksichtigung anti-mikrobieller Eigenschaften

■ Projektleitung: Möller, M. (Prof. Dr. rer. nat.), ITMC-RWTH; Rychly, J. (Prof. Dr. rer. nat.), MF-AZ-Uni Rostock

B2: Biofunktionalisierte Mikro- und Nanofaserstrukturen als textiles Biointerface zur gesteuerten Proliferation und Differenzierung von humanen Präadipozyten und endothelialen Vorläuferzellen

■ Projektleitung: Klee, D. (Prof. Dr. rer. nat.), ITMC-RWTH; Ma, N.(PD Dr. rer. nat.)

B3: Oberflächen-Modifikation und Bioaktivierung (beendet zum 30.06.2011)

■ Projektleitung: Westhofen (Prof. Dr. med.), HNO-RWTH; Chichkov, B. (Prof. Dr. rer. nat.), LZH

B4: Endothelzellen im Scherfeld (beendet zum 30.06.2011)

■ Projektleitung: Glasmacher, B. (Prof. Dr.-Ing.), IMP-LUH

B5: Magnetische Polymer-Nanopartikel

■ Projektleitung: Steinhoff, G. (Prof. Dr. med.), KHC-Uni Rostock; Rissing, L. (Prof. Dr.-Ing.), IBMT-RWTH; Zenke, M. (Prof. Dr. rer. nat.), IBMT-RWTH

C1: Bioartifizielle Gefäßprothese

■ Projektleitung: Chichkov, B. (Prof. Dr. rer. nat.), LZH; Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), HTTG-MHH; Möller, M. (Prof. Dr. rer. nat.), ITMC-RWTH; Sternberg, K. (Prof. Dr.-Ing. habil.), IBMT-Uni Rostock

C2: Mikro- und nanofunktionalisierte Formgedächtnis-Implantate

■ Projektleitung: Kracht, D. (Dr. rer. nat.), LZH

C3: Mikrostent für die Ophthalmologie

■ Projektleitung: Schmitz, K.-P. (Prof. Dr.-Ing.), IBMT-Uni Rostock; Guthoff, R. (Prof. Dr. med.), UAK-Uni Rostock; Chichkov, B. (Prof. Dr. rer. nat.), LZH

C4: Nanopartikel-Silikonkomposit-Implantate

■ Projektleitung: Paasche, G. (Dr. rer. nat.), HNO-MHH;Sajti, C. L. (Dr. rer. nat.), LZH;Schmitz, K.-P. (Prof. Dr.-Ing.), IBMT-Uni Rostock

Q1: Optische multimodale in vivo- Bildgebung von zellulären, intra- und periimplantären Prozessen

■ Projektleitung: Guthoff, R. (Prof. Dr. med.), UAK-Uni Rostock; Heisterkamp, A. (Prof. Dr. rer. nat.), LZH

Q2: Biokompatibilität

■ Projektleitung: Loos, A. (Dr. rer. nat. A.), BioMed-MHH; Glasmacher, B. (Prof. Dr.-Ing.), IMP-LUH; Löbler, M. (Dr. rer. nat. habil.), IBMT-Uni Rostock

Z1: Verwaltungsprojekt

■ Projektleitung: Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), HTTG-MHH

Sonderforschungsbereich 566:

Zytokin-Rezeptoren und Zytokin-abhängige Signalwege als therapeutische Zielstrukturen

Sprecher: Prof. Dr. Matthias Gaestel

Tel.: 0511/532-6710 oder 9037 • E-Mail: welte.karl.h@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/sfb566.html

Forschungsprofil

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 endete am 31.12.2011.

Weitere Forschungsprojekte

Zytokine als Regulatoren der Anaphylatoxinwirkung
- Projektleitung: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.)

Die Rolle von TPO und MPL bei angeborenen Störungen der Hämatopoese
- Projektleitung: Ballmaier, Matthias, (Dr. rer. nat.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.)

Die Rolle von Zytokinen der IL-12 Familie in der Keratinozyten-T-Zell Interaktionen bei Ekzemkrankheiten
- Projektleitung: Wittmann, Miriam (Prof. Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.)

Stabilisierung von mRNAs durch den p38 MAP-Kinase Signalweg: Identifizierung und funktionelle Charakterisierung von beteiligten Proteinen
- Projektleitung: Holtmann, Helmut (Prof. Dr. rer. nat.)

Regulatorische RNAs und Target-Identifizierung bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML)
- Projektleitung: Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.), Eder, Matthias (Prof. Dr. med.)

Der Einfluss von Sphingosin-1-Phosphat auf die Steuerung von Komponenten der Lymphozytenmigration bei physiologischer und autoreaktiver Immunantwort
- Projektleitung: Pabst, Oliver (Prof. Dr. rer. nat.), Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet.)

Die Rolle von IFN-ß 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 NFkB 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-Differentation Factor-15 und TAB1 nach Myokardinfarkt: Upstream-Regulatoren,

Interaktionspartnerund 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-ß/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

Forschungsprofil

Beim lebensnotwendigen ständigen Gasaustausch mit Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxydabgabe 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 Inst. für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM), das Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung (HZI), und das kürzlich gemeinsam mit der MHH gegründete Inst. 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

der Deutschen Forschungsgemeinschaft genehmigt.
Bereits im Oktober 2009 konnte ein weiteres Teilprojekt (B16 - Prof. Kabesch, Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie) zur Asthmagenetik im SFB starten. Im Februar 2010 wurde der Projektantrag B17 von Prof. Seifert (Inst. für Pharmakologie) bewilligt. In 2011 wurden im Februar der gemeinsame Projektantrag B18 von Prof. Thum (Inst. für Molekulare und Translationale Therapiestrategien) und Prof. Ochs (Inst. für Funktionelle und Angewandte Anatomie) und im März der Projektantrag A18 von Prof. Dr. Janciauskiene (Klinik für Pneumologie) zusätzlich bewilligt. Im Jahr 2011 erhielt um ein Jahr Verlängerung die Förderphase die Nachwuchsgruppe von Frau Dr. Anna-Maria Dittrich (N01).

Forschungsprojekte

Teilbereich A: Interaktionen von Mikroorganismen mit Zellen der Lunge TP A1 Das Fusionsprotein des respiratorischen Synzytialvirus und seine Wechselwirkung mit respiratorischen Epithelzellen

Projektleitung: Herrler, Georg (Prof. Dr. rer. nat.), Inst. für Virologie, TiHo
TP A5 Pathomechanismen von Streptococcus suis im Respirationstrakt
■ Projektleitung: Valentin-Weigand, Peter (Prof. Dr. med. vet.), Inst. für Mikrobiologie; TiHo; Goethe, Ralph (PD Dr. med. vet.), Inst. für Mikrobiologie, TiHo

TP 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.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH

TP 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.), Inst. für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH

TP A12 Charakterisierung pulmonaler Infektabwehrmechanismen bei chronischen Lungenerkrankungen
■ Projektleitung: Maus, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik für Pneumologie, MHH; Welte, Tobias (Prof. Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH

TP A13 Mechanismen der Latenz und der Reaktivierung von Cytomegalovierus in der Lunge
■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.), Inst. für Virologie, MHH

TP A16 Die Rolle des Komplementsystems bei der Chlamydien-Pneumonie im Mausmodell
■ Projektleitung: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.), Inst. für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH

TP A18 Studien über den Zusammenhang zwischen Alpha1-Antitrysin, Entzündungen und der Entwicklung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung
■ Projektleitung: Janciauskiene, Sabina (Prof. Dr.), Klinik für Pneumologie, MHH

Teilbereich B: Zellen und Mediatoren bei Abwehrreaktionen der Lunge TP
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.), Inst. für Immunologie, MHH

TP B4 Neuroimmune Interaktion im chronischen Asthma

■ Projektleitung: Braun, Armin (Prof. Dr. rer. nat.), Immunologie und Allergologie, ITEM

TP B5 Dendritische Zellen in der Lunge als Regulatoren der immunologischen Balance bei Allergie und Infektion

■ Projektleitung: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie, MHH

TP B8 Die Interaktion zwischen allergischer Entzündungsreaktion und pulmonalem Surfactant-System beim Asthma bronchiale

■ Projektleitung: Hohlfeld, Jens (Prof. Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH und Immunologie und Allergologie, ITEM

TP B9 Zelluläre Beeinflussung der allergischen Entzündung beim Asthma

■ Projektleitung: Krug, Norbert (Prof. Dr. med.), Immunologie/Allergologie und Klinische Inhalation, ITEM

TP B10 Analyse der molekularen Zusammenhänge zwischen den C5aR-FcγR Aktivierungswegen in der Steuerung von Entzündungsprozessen der Lunge

■ Projektleitung: Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie, MHH

TP B12 Untersuchungen zur Immunregulation bei akuter und chron. CD4+ T-Zell-vermittelter Erkrankung der Lunge

■ Projektleitung: Bruder, Dunja (Prof. Dr. rer. nat.), Immunregulation, HZI Braunschweig

TP B14 Entstehung, Aufrechterhaltung und Verlust von Toleranz gegenüber Allergenen beim Asthma bronchiale

■ Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH

TP B15 Untersuchung der Rolle regulatorischer Immunzellen in der allergischen Immunantwort der Lunge

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr. med.), Infektionsimmunologie, Twincore

TP B16 Die Rolle von ORMDL Genen und Genveränderungen bei der Immunantwort der Lunge und der Entstehung von Asthma

■ Projektleitung: Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH

TP B17 Rolle des Histamin H4-Rezeptors in der Pathogenese des Asthma bronchiale

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.), Inst. für Pharmakologie, MHH

TP B18 Der Methionin/Threonin-11-Polymorphismus des Surfactantprotein D und sein Einfluss auf den Verlauf von Asthma und Pneumonie

■ Projektleitung: Ochs, Matthias (Prof. Dr. med.), Inst. für Funktionelle und Angewandte Anatomie, MHH; Thum, Thomas (Prof. Dr. med. Dr.). Inst. für Molekulare und Translationale Therapiestrategien, MHH

TP N01 Polysensibilisierung - Ansätze im Mausmodell zum besseren Verständnis

■ Projektleitung: Dittrich, Anna-Maria (Dr. med.), Nachwuchsgruppe, MHH

TP Z2 Lungenfunktionsmessungen

■ Projektleitung: Braun, Armin (Prof. Dr. rer. nat.), Immunologie, ITEM; Hoymann, Heinz-Gerd (Dr. rer. nat), Immunologie, ITEM

TP Z1 Zentrale Aufgaben des Sonderforschungsbereichs

■ Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH

Sonderforschungsbereich 599:

Biomedizintechnik

- **Sprecher:** **Prof. Dr. Thomas Lenarz**
- **Stellvertr. Sprecher:** **Prof. Dr.-Ing. habil. Dr.-Ing. E.h. Dr. h.c. Friedrich Wilhelm Bach**
- **Prof. Dr. Ingo Nolte**
- **Geschäftsführung:** **Dr. Johannes Stein**

Tel.: 0511/532-3026 • E-Mail: mueller.regina@mh-hannover.de • www.mhh-hno.de/sfb599/

Der Sonderforschungsbereich 599 „Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen" (Kurztitel: Biomedizintechnik) ist ein transdisziplinärer 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.

Für verschiedene Anwendungsgebiete, wie z. B. der Heilung von Knochenbrüchen, hat das Implantat seine Funktion nur für einen begrenzten Zeitraum zu erfüllen, bis sich der Körper regeneriert hat. In diesem Fall wäre es wünschenswert, wenn sich das Implantat nach der Heilung auflösen würde, ohne dass ein zweiter chirurgischer Eingriff zur Entfernung des Implantats erforderlich wäre. Die bereits auf dem Markt verfügbaren resorbierbaren Implantate aus Polymeren sind aufgrund ihrer geringen mechanischen Belastbarkeit in vielen Fällen nicht einsetzbar. In verschiedenen Teilprojekten des SFB 599 wird das Ziel verfolgt, mechanisch belastbare resorbierbare Implantate aus Magnesiumlegierungen zu entwickeln. Durch die Einstellung von Legierungszusammensetzung, Gefüge- und Oberflächenbeschaffenheit lässt sich die Auflösungsgeschwindigkeit gezielt beeinflussen und an den Einsatzort im Körper anpassen.

Dauerhafte Implantate kommen dort zum Einsatz, wo ein Körperteil oder eine Körperfunktion irreversibel geschädigt ist. Der SFB 599 beschäftigt sich mit dem Design und der Fertigung verschiedener Dauerimplantate wie z. B. Knieprothesen, Hüftgelenkpfannen, Dentalimplantate und Hörimplantaten. Ein Schwerpunkt der Forschungsarbeiten zu den Dauerimplantaten ist die Funktionalisierung der Oberfläche, um gezielte Reaktionen mit dem umliegenden Gewebe zu stimulieren. Hierbei werden verschiedene Formen der Funktionalisierung untersucht: physikalische, chemische, biochemische und zelluläre. Als Beispiel sei an dieser Stelle eine Mikro- und Nanostrukturierung der Elektrodenoberfläche von elektisch stimulierten Hörimplantaten genannt, um ein bevorzugtes Anwachsen von Nervenzellen und eine Reduktion von Fibroblasten zu erzielen.

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.

Dias Konzept, Magnesiumlegierungen als resorbierbare Implantete 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 Aortenspangen (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), Hüftimplantaten (D6), Dentalabutments (D8) und steifigkeitsvariable Osteosynthesesysteme (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, dass eine Simulation der Schallleitungseigenschaften 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 Schleifverhahrens 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, dass die Lockerung der Prothese in Abhängigkeit von der Belastung simuliert. Bzgl. der steifigkeitsvariablen Osteosynthesesysteme (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 Perlmutt 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 werden die aussichtsreichsten Technologien weiterentwickelt. In verschiedenen Teilprojekten soll die Lücke zwischen Grundlagenforschung und klinischer Studie geschlossen werden. Ferner werden neue Projekte implementiert, in den wissenschaftliche Fragestellungen behandelt werden, die in der letzten Förderperiode neu aufgetreten sind. So hat beispielsweise die Beobachtung, dass Magnesium(hydroxid) nicht nur degradabel ist sondern auch über osteoproliferative Eigenschaften verfügt, zu einem neuen Implantatkonzept geführt. Dieses Konzept wird nun im neu geschaffenen Projekt DR1 näher untersucht, in dem ein herkömmliches dauerhaftes Osteosynthesematerial mit einer resorbierbaren Beschichtung aus Magnesiumoxid ausgestattet wird, um so ein verbessertes Anwachsen an den Knochen zu erreichen. Ferner wurden zwei Transferprojekte initiiert, die die Umsetzung von Forschungsergebnissen in künftige medizintechnische Produkte stimulieren sollen. Dies betrifft zum einen nanostrukturierte Cochleaimpantate (T2), zum anderen resorbierbare Großfragmentschrauben für die Osteosynthese (T3). Durch Einrichtung eines integrierten Graduiertenkollegs „Biomedizintechnik" (MGK) soll eine strukturierte Doktorandenausbildung implementiert werden, die eine enge Betreuung der Doktorandinnen und Doktoranden beinhaltet und deren Selbstständigkeit fördert. Schließlich wird ein eigenes Projekt für Öffentlichkeitsarbeit ins Leben gerufen, in dem über den SFB 599 hinausreichende Strategien für erfolgreiches Wissenschaftsmarketing in Sonderforschungsbereichen erarbeitet werden sollen.

Teilprojekte der 3. Förderperiode (2011 - 2014)

D1: Funktionalisierte Mittelohrprothesen

Projektleitung: P. Behrens / UniHannover-ACI, P. Müller / HZI, M.Stieve / MHH-HNO

Entwicklung optimierter Mittelohrprothesen durch Einsatz neu entwickelter Biomaterialien und Funktionalisierungen sowie durch Simulationsverfahren zur Schallausbreitung in der Prothese.

D2: Nerven-Elektroden-Interaktion: Entwicklung eines Elektrodenarrays für optimierte Elektroden-Nerv-Interaktion

Projektleitung: Th. Lenarz / MHH-HNO, B. Chichkov / LZH, H. Menzel / TU Bs-ITC

Optimierung der Elektroden-Nerven-Schnittstelle von Cochlea-, auditorischen Hirnstamm und Mittelhirnimplantaten durch Oberflächenfunktionalisierungen (Mikrostrukturierung, chemische und biologische Funktionalisierung). Ziel: zellspezifische Verbindung der Elektrode zu den neuronalen Elementen des auditorischen Systems.

D4: Keramikimplantate:

Projektleitung: B. Denkena / UniHannover-IFW, C. Hurschler / MHH-Ortho

Design und automatisierte fünfachsige Fertigung vollkeramischer Implantate am Beispiel des menschlichen Kniegelenks. Auf Basis biomechanischer und kinematischer Studien sowie Verschleißuntersuchungen werden die Anforderungen an ein solches Gelenk abgeleitet und in ein bikondyläres Knieimplantat überführt.

D6: Numerische Simulation zum belastungsgerechten Design vonTotalendoprothesen und Implantaten

Projektleitung: B.-A. Behrens / UniHannover-IFUM, C. Stukenborg-Colsman / MHH-Ortho, I. Nolte / TiHo

Entwicklung und Etablierung einer simulationsgestützten Methode zur Berechnung der beanspruchungsadaptiven Knochenumbauprozesse nach einer Hüftarthroplastik sowie des Materialverschleißes der Prothesengleitkomponenten. Hintergrund: Aseptische Lockerung des künstlichen Gelenkersatzes aufgrund von Belastungsabschirmung im periprothetischen Knochengewebe und Verschleiß in den Gleitkomponenten Kugel/Pfanne.

D7: Implantatoberflächen

Projektleitung: H. Windhagen / MHH-Ortho, W. Dempwolf / TUBs-ITC, G. Gross / HZI

Verbesserung der Verankerung von Endoprothesen durch Oberflächenfunktionalisierung. Durch die Modifikation der Implantatoberflächen soll das direkte Anwachsen des Knochens erreicht werden. Hierzu wurde ein spezielles Copolymer entwickelt, welches als Kopplungsschicht auf der Implantatoberfläche für die Anbindung von Signalproteinen wie BMP-2 fungiert. Neben Wachstumsfaktoren ist die Oberflächenbeschichtung mit anti-inflammatorischen Faktoren vorgesehen.

D8: Chemische Funktionalisierung dentaler Implantat-Abutments zur Reduktion der oralen Biofilmbildung

Projektleitung: M. Stiesch / MHH-ZPW, H. Menzel / TUBs-ITC, H. Hauser / HZI, Fr.-W. Bach / UniHannover-IW

Charakterisierung der Interaktionen oraler Implantatoberflächen mit Biofilmen und humanen Geweben. Entwicklung funktioneller Oberflächen, die die bakterielle Biofilmbildung auf Implantat-Abutments bei gleichzeitig guter Anlagerung der Gingiva selektiv vermindern und damit die Implantatprognose nachhaltig verbessern.

D10: Implantate mit variabler Steifigkeit

Projektleitung: T. Gösling / MHH-UCH, S. Barcikowski / LZH, C. Hurschler / MHH-Ortho

Entwicklung von steifigkeitsvariablen Implantaten auf der Basis von Formgedächtnislegierungen. Steifigkeitsänderung durch berührungslose induktive Erwärmung im Körper.

D12: Dentale Keramiken und Komposite

Projektleitung: P. Behrens / UniHannover-ACI, M. Stiesch / MHH-ZPW

Entwicklung neuer gradiert aufgebauter Werkstoffe zur Erhöhung der Degradationsbeständigkeit von Dentalkeramiken. Ferner Optimierung mechanischer Eigenschaften und Ausgleich der Polymerschrumpfung von Kompositen durch Einsatz verschiedener innovativer Nanopartikel. Ziel: Verbesserung der Langzeitprognose dentaler Implantatkonstruktionen.

D13: Entwicklung, umformtechnische Fertigung und Erprobung von patientenindividuellen Hüftprothesenpfannen

Projektleitung: A. Bougecha / UniHannover-IFUM, P. Wefstaedt / TiHo, C. Stukenborg-Colsman / MHH-Ortho

Erarbeitung eines neuartigen Konzepts zur Auslegung und Fertigung von patientenindividuellen Implantatprototypen. Das Konzept umfasst die Entwicklung, umformtechnische Prototypenherstellung und klinische Erprobung individualisierter Hüftprothesenpfannen für den Einsatz an caninen und humanen Patienten.

R1: Magnesiumdegradation

Projektleitung: D. Bormann, Fr.-W. Bach / UniHannover-IW, Th. Lenarz / MHH-HNO, M. Kietzmann / TiHo
Entwicklung von Legierungen für degradable Implantate auf Magnesiumbasis. Einsatz für Hart- und Weichgewebe durch Anpassung der Festigkeit und Duktilität des Werkstoffs.

R6: Degradable Knochenimplantate

Projektleitung: A. Meyer-Lindenberg / TiHo, P. Wriggers / UniHannover-IKM, F. Thorey / MHH-Ortho
Entwicklung von optimalen degradablen Implantaten aus Magnesiumlegierungen für die Osteosynthese am belasteten Knochen. Steuerung der Primärstabilität und der Degradation durch die Legierungszusammensetzung und die Oberflächenbearbeitung

R7: Stabilisierende Magnesiumstrukturen zur Unterstützung von kardiovaskulärem Gewebeersatz im Hochdrucksystem

Projektleitung: A. Haverich / MHH-LEBAO, T. Hassel / UniHannover-IW, P. Wriggers / UniHannover-IKM
Entwicklung von durch Magnesiumstrukturen stabilisiertem Gewebeersatz für den Hochdruckbereich der linken Herzkammer und der Aorta.

R8: Steuerung der Degradation und Wirkungsmechanismen von medizinischen Implantaten aus Magnesiumlegierungen

(B. Glasmacher / UniHannover-ZBM, H. Hauser / HZI, M. Kietzmann / TiHo
Um die positiven Wirkungen von im SFB verwandten Magnesiumlegierungen ohne unerwünschte Nebeneffekte nutzen zu können, sollen die Abbaukinetiken und die Wirkung auf einzelne Zelltypen und Gewebe untersucht und mechanistisch verstanden werden.

DR1: Magnesiumverbindungen auf Dauerimplantaten

Projektleitung: H. Windhagen / MHH-Ortho, K. Moehwald / UniHannover-IW, H. Hauser / HZI
Aufbringung von Magnesiumhydroxidschichten auf Dauerimplantate und gezielte Nutzung der osteoproliferativen Eigenschaften von Magnesium zur Erzielung einer verbesserten Prothesenverankerung.

T2: Elektrodennanostrukturierung

Projektleitung: G. Paasche / MHH-HNO, B. Chichkov / LZH, T. Lenarz / MHH-HNO
Optimierung der Grenzfläche zwischen Cochlea-Implantat-Elektrode und dem umliegenden Gewebe durch eine geeignete Elektrodennanostrukturierung der Implantatoberfläche. Ziel Verbesserung der Hörqualität und Reduktion des Energieverbrauchs.

T3: Fertigung lasttragender Großfragmentschrauben

Projektleitung: B. Denkena / UniHannover-IFW, H. Windhagen / MHH-Ortho
Entwicklung resorbierbarer lasttragender Großfragmentschrauben für die Osteosynthese zur Realisierung einer temporären Stabilisierungsfunktion bis der Knochen verheilt ist. Das spezifische Implantatdesign, die Fertigungstechnologien sowie das Einsatzverhalten werden erforscht.

Ö: Öffentlichkeitsarbeit

Projektleitung: T. Schilling / MHH-HTTG
Erarbeitung von Strategien für erfolgreiches Wissenschaftsmarketing in SFBs.

MGK: Integriertes Graduiertenkolleg Biomedizintechnik

Projektleitung: P. Behrens / UniHannover-ACI, P. Wriggers / UniHannover-IKM
Implementierung einer strukturierten Doktorandenausbildung, die eine enge Betreuung der Doktorandinnen und Doktoranden beinhaltet und deren Selbstständigkeit fördert. Das Lehrprogramm des Graduiertenkollegs zielt zuvorderst auf eine breite Ausbreitung in den Grundlagen der verschiedenen beteiligten Fachgebiete des hochgradig interdisziplinären SFBs ab, bietet den Promovenden aber auch zahlreiche Wahlmöglichkeiten.

Z1: Verwaltung des Sonderforschungsbereichs

Projektleitung: Th. Lenarz, MHH-HNO

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 Medizindoktoranden die Möglichkeit, im Rahmen einer strukturierten 9monatigen Doktorandenausbildung praktische und theoretische Kenntnisse der molekularen Biomedizinforschung zu erwerben und diese mit einer Dissertation abzuschließen. Seit Beginn des StrucMed-Programms haben bereits 257 Studenten das Forschungs¬semester erfolgreich durchlaufen. Im Sommer 2011 startete bereits der siebte Jahrgang. 34 Studenten, wovon 8 über den SFB621 finanziert werden, haben im August 2011 ihre Arbeit in den beteiligten Abteilungen begonnen und werden voraussichtlich 2012 das Programm mit einer Dissertation beenden. Im Februar fand das fünfte StrucMed Abschluss-Symposium statt, in dem die abgeschlossenen Projekte des Projektzeitraumes 2009/10 vorgestellt und anschließend lebhaft diskutiert wurden. Am 27. und 28. Mai 2011 fand das vierte internationale Symposium des SFB621 im Courtyard Hotel in Hannover statt. Hochrangige Wissenschaftler und Mediziner aus verschiedenen Nationen sind der Einladung nach Hannover gefolgt, um sich im Bereich Immuntoleranz und -Regulation der gastrointestinalen Barriere sowie der Bioinformatik und Genomanalyse wissenschaftlich auszutauschen und gemeinsame Synergien zu schaffen. Die Qualität dieses hochkarätigen Meetings lässt sich an der Zusage der exzellenten Redner, sowie an der durchweg hohen Besucherzahl während der gesamten Veranstaltung messen, denen ein vielseitiges und wissenschaftlich anregendes Programm geboten wurde.
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.

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-assozierten humoralen Immunität
- Projektleitung: Weiß, Siegfried (Dr.), Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig

A10. Die Steuerung des Mikroenvironment 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, Spezifi tät und Migration von gamma-delta T-Zellen und ihre Bedeutung für pathologische Prozesse in der intestinalen Mukosa
- Projektleitung: Prinz, Immo (Dr.), Medizinische Hochschule Hannover

B5. Proinflammatorische Wirkung der Clostridium difficile Toxine A und B
- Projektleitung: Gerhard, Ralf (Dr.), Medizinische Hochschule Hannover

B7. Bedeutung des Oberfl ächenproteins 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 Mausstämme 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 738:

Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate

- **Sprecher:** **Prof. Dr. Michael P. Manns**
- **stellvertr. Sprecher:** **Prof. Dr. Arnold Ganser**

Tel.: 0511/532-3305 • E-Mail: manns.michael@mh-hannover.de • www.sfb738.de

Forschungsprofil

Der von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) bewilligte Sonderforschungsbereich „Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate" befindet sich seit dem 1.7.2011 in der zweiten Förderperiode. Das Ziel des Sonderforschungsbereiches (SFB) 738 ist die langfristige Erhaltung der Organfunktion nach Transplantation und die Entwicklung neuer alternativer Therapien zur bisher ausgeübten konventionellen Organtransplantation.

In der ersten Förderperiode des SFB 738 konnten grundlegende Erkenntnisse zur Pathophysiologie von Graft versus Host und Graft versus Tumor - Reaktionen in der Stammzell- und Knochenmarkstransplantation gewonnen werden. Darüber hinaus wurden Mechanismen identifiziert, die zur Organabstoßung führen können. Ein weiterer Meilenstein ist die Entwicklung von molekularen und zelltherapeutischen Therapien als Alternativen zur klassischen Organtransplantation. In der ersten Antragsperiode konnten zahlreiche international renommierte Forscher gewonnen werden, die jetzt an dem Konsortium mitarbeiten. Auf den Erkenntnissen der ersten Förderperiode basierend sollen nun weitere neue diagnostische und therapeutische Ansätze für die Stammzelltransplantation und die Transplantation solider Organe entwickelt werden.

Der SFB 738 beforscht fachübergreifend die Transplantation von Leber, Niere, Herz sowie Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation. Der Organmangel stellt die Gesellschaft vor enorme Probleme, die nur durch die Entwicklung alternativer Therapieverfahren unter Einsatz der Gen- und Stammzelltechnologie gelöst werden können. Insgesamt arbeiten über 65 Mitarbeiter im SFB738. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit dem Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig kennzeichnet den Sonderforschungsbereich ebenso wie die internationale Zusammenarbeit der beteiligten Forscher.

Der Sonderforschungsbereich 738 geht neue Wege in der Forschungskommunikation. Unter besonderer Berücksichtigung der Zielgruppe jüngerer Menschen und des potentiellen wissenschaftlichen Nachwuchses bietet der Sonderforschungsbereich durch eine neue Internetpräsenz (www.sfb738.de) eine Plattform mit multimedialen Komponenten (Imagefilm und Podcasts), die dieser Zielgruppe die wissenschaftlichen Inhalte näherbringen. Die visuelle Erlebbarkeit des Sonderforschungsbereiches 738 ermöglicht dem fachfremden Publikum einen Einblick in die komplexen Zusammenhänge der Transplantationsmedizin.

Forschungsprojekte

Proteomics applied to the investigation of tolerance and the pathophysiology of graft-versus-host disease post-allogeneic stem cell transplantation

- Projektleitung: Mischak-Weissinger, Eva, (Prof. Dr. med.), Österreich, Ganser, Arnold, (Prof. Dr. med.), Deutschland

Co-Transplantation of TCR gene-engineered T-lineage committed lymphoid precursors. Breaking tolerance against acute myeloid leukemia (AML) by conditionally controlled transgene expression.

- Projektleitung: Sauer, Martin, (Prof. Dr. med.), Deutschland

Natural Immune Regulation in Transplantation

- Projektleitung: Jacobs, Roland, (Prof. Dr. rer. bio. hum.); Deutschland Schmidt, Reinhold Ernst, (Prof. Dr. med.), Deutschland

Lentiviral vector programmed dendritic cells for enhancement of engraftment and expansion of donor T cells

- Projektleitung: Stripecke, Renata, (Prof. Dr. rer. nat. hab.), USA

Regulatory micro-RNA-transcription-factor networks in T lineage reconstitution after bone marrow transplantation

- Projektleitung: Krueger, Andreas, (PD Dr. rer. nat.), Deutschland

Role of regulatory T cells in the development of donor-specific adaptation after clinical organ transplantation

- Projektleitung: Schwinzer, Reinhard, (Prof. Dr. rer. nat.), Deutschland Klempnauer, Jürgen, (Prof. Dr. med.), Deutschland

The role of regulatory T cells and allo-reactive virus specific CD8+ T cells in liver transplant recipients

- Projektleitung: Wedemeyer, Heiner, (Prof. Dr. med.), Deutschland Cornberg, Markus, (PD Dr. med.), Deutschland

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.), Deutschland

Antigen-specific tolerance in solid organ transplantation

- Projektleitung: Jaeckel, Elmar, (Dr. med.), Deutschland

Funtion and spatio-temporal distribution of tolerance-inducing cells during chronic organ rejection

- Projektleitung: Foerster, Reinhold, (Prof. Dr.), Deutschland

Mechanisms of epithelial deterioration in renal allograft rejection

- Projektleitung: Einecke, Gunilla, (Dr. med. Dr. PhD), Deutschland

The role of the activating receptors CD6 and DNAM-1 for human NK cell function in solid organ transplantation

- Projektleitung: Falk, Christine S., (Prof. Dr. rer. nat.), Deutschland

Hepatic progenitor cells as a source for cell transplantation

- Projektleitung: Malek, Nisar Peter, (Prof. Dr. med.), Deutschland

Reversible cell modification by transfer of proteins, mRNA or DNA

- Projektleitung: Baum, Christopher, (Prof. Dr. med.); Deutschland Bode, Jürgen, (Prof. Dr. rer. nat.), Deutschland

Generation of stable, alloantigen-specific Foxp3+ regulatory T cells

- Projektleitung: Huehn, Jochen, (Prof. Dr. rer. nat.), Deutschland

Interference with senescence-dependent mechanisms to improve renal transplant outcome

- Projektleitung: Melk, Anette, (Prof. Dr. med. Dr. PhD), Deutschland Schmitt, Roland, (Dr. med.), Deutschland

Generation of therapeutically effective stem cell transplants by targeted genome modification

- Projektleitung: Cathomen, Toni, Prof. Dr. PhD, Schweiz Schambach, Axel, Dr. Phd, Deutschland

Identification, isolation and molecular characterization of immunomodulatory cells

- Projektleitung: Jaeckel, Elmar, (Dr. med.), Deutschland Geffers, Robert, (Dr. PhD), Deutschland

Protocol biopsy program after kidney and liver transplantation for the SFB738

- Projektleitung: Manns, Michael P., (Prof. Dr. med.), Deutschland Kreipe, Hans H., (Prof. Dr. med.), Deutschland, Klempnauer, Jürgen, Prof. Dr. med., Deutschland Haller, Hermann, Prof. Dr. med., Deutschland

Administrative Project

- Projektleitung: Manns, Michael P., (Prof. Dr. med.), Deutschland

Sonderforschungsbereich Transregio 77:

Liver Cancer - From Molecular Pathogenesis to Targeted Therapies

- **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 Leberzellkarzinom 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 Informationen finden Sie unter www.livercancer.de.
10 von 24 Teilprojekten werden an der Medizinischen Hochschule Hannover durchgeführt:

A3 The Role of Natural Killer Cells in the Transition from Hepatitis to Hepatocellular Carcinoma
- Projektleiter: Falk, Christine S. (Prof. Dr.)

A4 Regulation of Hepatic Carcinogen-metabolizing UGT1A Genes and HCC Development in the Humanized UGT1A-SNP Mouse
- Projektleiter: Strassburg, Christian (Prof. Dr. med.), Manns, Michael P. (Prof. Dr. med.)

A5 Role of c-myc in Chronic Liver Injury and Hepatocarcinogenesis
- Projektleiter: Vogel, Arndt, (PD Dr. med.)

B1 Epigenic Profiling og HUman Hepatocellular Carcinoma
- Projektleiter: Lehmann, Ulrich (Prof. Dr.), Kreipe, Hans H. (Prof. Dr. med.)

B2 Functional consequences of Altered microRNA Expression Induced by Histone Deacetylation in Hepatocellular Carcinoma
- Projektleiter: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.), Skawran, Britta (Dr.)

B4 RNAi Screening for Synthetic Lethalties and Treatment Response Modifiers of Targeted Therapies in Hepatocellular Carcinoma
- Projektleiter: Zender, Lars (Prof. Dr.), Geffers, Robert (Dr.)

B8 Centrosome regulation Control via SCF Ubiquitin Ligases as a Pathophysiological Factor in Hepatocarcinogenesis
- Projektleiter: Malek, Nisar Peter (Prof. Dr. med.)

C1 Evaluation of Apoptosis Biomarkers that determine the Chemosensitivity of Hepatocellular carcinoma and the early identification on non-responders to anticancer therapy

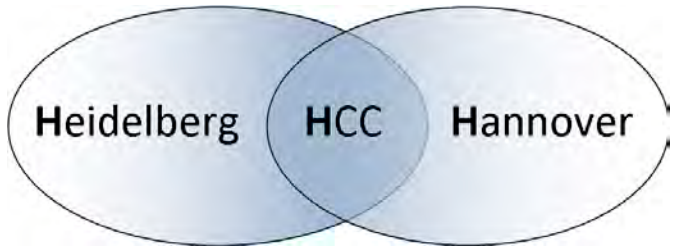
- Projektleiter: Bantel, Heike (Prof. Dr.), Lehner, Frank (PD Dr. med.)

C2 Identification of Molecular Targets for Immune-based therapies in hepatocellular carcinoma

- Projektleiter: Wirth, Thomas (Dr.)

C7 Viroimmuntherapy in HCC: Recruitment and Expansion of Dendritic by Tumor- specific replicating viruses

- Projektleiter: Kühnel, Florian (PD Dr. rer. nat.), Kubicka, Stefan (Prof. Dr. med.)



Forschungsprojekte

The role of Natural Killer Cells in the Transition from Hepatitis to Hepatocellular Carcinoma

- Projektleitung: Falk, Christine S. (Prof. Dr.), Deutschland

Regulation of Hepatic Carcinogen-metabolizing UGT1A Genes and HCC Development in the Humanized UGT1A-SNP Mouse

- Projektleitung: Strassburg, Christian (Prof. Dr. med.), Deutschland, Manns, Michael P. (Prof. Dr. med.), Deutschland

Role of c-myc in Chronic Liver Injury and Hepatocarcinogenesis

- Projektleitung: Vogel, Arndt (PD Dr. med.), Deutschland

Epigenic Profiling of Human Heptaocellular Carcinoma

- Projektleitung: Lehmann, Ulrich (Prof. Dr.), Deutschland Kreipe, Hans H. (Prof. Dr. med.), Deutschland

Functional consequences of Altered microRNA Expression Induced by Histone Deacetylation in Hepatocellular Carcinoma

- Projektleitung: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.), Deutschland, Skawran, Britta (Dr.), Deutschland

RNAi Screening for Synthetic Lethalties and Treatment Response Modifiers of Targeted Therapies in Hepatocellular Carcinoma

- Projektleitung: Zender, Lars (Prof. Dr.), Deutschland, Geffers, Robert (Dr.), Deutschland

Control of centrosome regulation by SCF ubiquitin ligases as a pathophysiological factor in hepatocarcinogenesis

- Projektleitung: Malek, Nisar Peter (Prof. Dr. med.), Deutschland

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.), Deutschland, Lehner, Frank (PD Dr. med.), Deutschland

Identification of Molecular Targets for Immune-Based Therapies in Hepatocellular Carcinoma

- Projektleitung: Wirth, Thomas (Dr.), Deutschland

Viroimmuntherapy in HCC: Recruitment and Expansion of Dendritic by Tumor- specific replicating viruses

- Projektleitung: Kühnel, Florian (PD Dr. rer. nat.), Deutschland, Kubicka, Stefan (Prof. Dr. med.), Deutschland

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 Frage, wie es manche Mikroorganismen schaffen, langfristig in verschiedenen Organen oder Schleimhautoberflächen des Menschen zu persistieren.
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 Lebens- erwartung 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). 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. 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.

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.

- ojektleitung: 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 Zytoplasmapassage 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-hannnover.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 Sonderforschungsbereichen (SFB) - insbesondere im SFB 566 und der SFB 587 - oder in Projekten der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) im Normalverfahren gefördert.

Das Graduiertenkolleg (GRK) 1441 hatte zum Ende seiner Laufzeit in 2011 elf Teilprojekte (Projektleitungen: Prof. Dr. Georg Behrens, Prof. Dr. Armin Braun, Dr. Anna-Maria Dittrich, Prof. Dr. Gesine Hansen, Prof. Dr. Jens Hohlfeld, Prof. Dr. Michael Kabesch, Prof. Dr. Roland Seifert, Prof. Dr. Tim Sparwasser, Prof. Dr. Tobias Welte, Prof. Dr. Miriam Wittmann, Prof. Dr. Thomas Werfel). Das GRK 1441 ergänzte die in Hannover vorhandenen Schwerpunktprogramme im Bereich der wissenschaftlichen Nachwuchsförderung (internationale MD/PhD-Programme, andere Graduiertenkollegs, die strukturierte Doktorandenausbildung) und war in das Gesamtkonzept der Hannover Biomedical Research School (HBRS) integriert.

Erfolgreiche Promotionen am 17.06.2011 und 11.11.2011:

Pilzner, Carolin (Dr. rer. nat): "Functional role of lysosomal proetases in allergic airway inflammation"; Projektleitung: Prof. Dr. med. Tobias Welte.

Balaji, Hari (PhD): "Autoallergic immunde responses in atopic dermatitis"; Projektleitung: Prof. Dr. med. Thomas Werfel.

Jayendra Kumar Krishnaswamy (PhD): "Impact of BPPcyxMPEG, a TLR-2 agonist icoupled to antigen on allergic airway disease"; Projektleitung: Prof. Dr. med. Georg Behrens.

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

Forschungsprofil

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

as 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.

Von der ersten Gruppe hatten bis Ende 2010 10 Graduierte ihre Promotion abgeschlossen. 2011 haben noch 4 Graduierte (4 Frauen, 4 Deutsche) aus der ersten Generation am Programm teilgenommen, wovon 2 Graduierte (2 Frauen, 2 Deutsche) im Jahr 2011 ihre Promotion abgeschlossen haben.

Im Rahmen des zweiten Durchgangs des Programms haben im Jahr 2011 15 Doktoranden (11 Frauen und 4 Männer, 12 Deutsche, 2 Inderinnen und 1 Malaysier) als Vollmitglieder sowie ein assoziiertes Mitglied (weiblich, deutsch)

teilgenommen.

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 September 2011 fand eine Summer School in Stockholm und Helsinki mit den Graduierten der zweiten Generation und den Projektleitern statt.

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 BMBF-Förderung für das Hep-Net endete nach einer kostenneutralen Laufzeitverlängerung im November 2011 und wird aktuell 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 schwelenden Entzündung. Das Organ baut sich in narbiges Bindegewebe um (Leberzirrhose) und kann ohne Behandlung schließlich versagen. Eine weitere Gefahr: Es entsteht Leberkrebs - das Hepatozelluläre Karzinom (HCC).Das Hep-Net unterstützt die bundesweite Erforschung von Leberentzündungen durch Viren (Hepatitis) und entwickelt einheitliche Diagnose- und Therapiestandards. Auch epidemiologische Daten werden gesammelt. Neben den Forschern an Unikliniken sind Krankenhäuser, niedergelassene Ärzte und Patienten-Selbsthilfegruppen eingebunden um sowohl eine horizontale als auch vertikale Vernetzung zu erreichen.

Horizontale Vernetzung: Es ist gelungen, die circa 120 namhaften Experten für Virushepatitis aus 25 Universitäten Deutschlands in einem horizontalen Netzwerk zu vereinen und 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 Diagnoserichtlinien 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 biometrische Beratung für alle Netzpartner an und hat Richtlinien erarbeitet, anhand derer eingereichte Studienprotokolle nach wissenschaftlichen und biometrischen Gesichtspunkten begutachtet und als „Hep-Net gefördert" oder „Hep-Net geprüft" in das Studienregister des Hep-Net aufgenommen werden können. Für die Begutachtung neuer Studien wurde ein Expertengremium bestimmt. An der Begutachtung und Betreuung klinischer Studien 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 Transparanz 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 Koope-

ration 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-Virusinfektion 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 auf dem Internationalen Leberkongress in Barcelona im April 2012 in einem Vortrag vorgestellt.

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 Überararbeitung 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 Publikation der Hepatitis B Leitlinie erfolgte 2011. 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. Nach der Zulassung der ersten HCV-Proteasehemmer, wurde seitens der Leitliniengruppe im 2011 kurzfristig eine

Expertenempfehlung erstellt, die im Januar 2012 publiziert wurde.

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 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-Maximilans-Universität München (Prof. Dr. H. Diepolder).

Konfokale Lasermikroskopie

- **Verantwortlich:** **Prof. Dr. Dietmar Manstein**
- **Ansprechpartner:** **Dr. Rudolf Bauerfeind**

Tel.: 0511/532-3914 • E-Mail: bauerfeind.rudi@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/lasermicroscopy.html

Forschungsprofil

Die Zentrale Forschungseinrichtung für Lasermikroskopie stellt Wissenschaftlern der MHH und externer Institutionen Hochleistungs-Lichtmikrokope zur Verfügung. Nach ausführlicher Diskussion der Projekte werden die Forscher an den Mikroskopen eingewiesen, sodass sie selbstständig mikroskopieren können. Die Einrichtung kann rund um die Uhr genutzt werden.

Die Mikroskope decken ein breites Anwendungsspektrum ab, das von der konfokalen und Multiphotonenmikroskopie, über FCS und FLIM, bis zur automatisierten Fluoreszenzmikrokopie reicht. Inkubationseinrichtungen erlauben das Mikroskopieren lebender Zellen, Gewebe oder Organe. Ein Zellkulturlabor sowie Computerarbeitsplätze für die Datenanalyse vervollständigen das Angebot.

Im Jahr 2011 haben 129 Wissenschaftler die Zentrale Forschungseinrichtung genutzt.

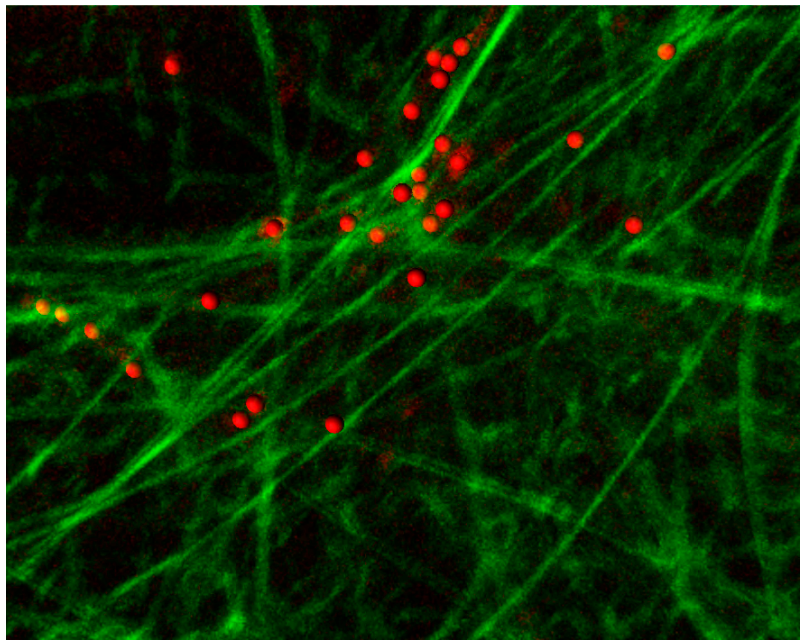


Abb.1: Endosomen (rot) und das Zellskelett (Mikrotubuli, grün) einer Dünndarmzelle in Kultur. Aufnahme erstellt im Praktikum Zellbiologie durch Studierende des Masterstudiengangs Biomedizin.

Ausgewählte Publikationen unter Beteiligung der Zentralen Forschungseinrichtung Konfokale Lasermikroskopie:

Al-Omari, M., Korenbaum, E., Ballmaier, M., Lehmann, U., Jonigk, D., Manstein, D. J., Welte, T., Mahadeva, R., and Janciauskiene, S. (2011). Acute-phase protein alpha1-antitrypsin inhibits neutrophil calpain I and induces random migration. Mol Med 17, 865-874.

Breitsprecher, D., Koestler, S. A., Chizhov, I., Nemethova, M., Mueller, J., Goode, B. L., Small, J. V., Rottner, K., and Faix, J. (2011). Cofilin cooperates with fascin to disassemble filopodial actin filaments. J Cell Sci 124, 3305-3318.

Bremer, F., Grade, S., Kohorst, P., and Stiesch, M. (2011). In vivo biofilm formation on different dental ceramics. Quintessence Int 42, 565-574.

Chinthalapudi, K., Taft, M. H., Martin, R., Heissler, S. M., Preller, M., Hartmann, F. K., Brandstaetter, H., Kendrick-Jones, J., Tsiavaliaris, G., Gutzeit, H. O., et al. (2011). Mechanism and specificity of pentachloropseudilin-mediated inhibition of myosin motor activity. J Biol Chem 286, 29700-29708.

Frohlich, H., Boini, K. M., Seebohm, G., Strutz-Seebohm, N., Ureche, O. N., Foller, M., Eichenmuller, M., Shumilina, E., Pathare, G., Singh, A. K., et al. (2011). Hypothyroidism of gene-targeted mice lacking Kcnq1. Pflugers Arch 461, 45-52.

Gabaev, I., Steinbruck, L., Pokoyski, C., Pich, A., Stanton, R. J., Schwinzer, R., Schulz, T. F., Jacobs, R., Messerle, M., and Kay-Fedorov, P. C. (2011). The Human Cytomegalovirus UL11 Protein Interacts with the Receptor Tyrosine Phosphatase CD45, Resulting in Functional Paralysis of T Cells. PLoS Pathog 7, e1002432.

Hoch, M., Fischer, P., Stapel, B., Missol-Kolka, E., Sekkali, B., Scherr, M., Favret, F., Braun, T., Eder, M., Schuster-Gossler, K., et al. (2011). Erythropoietin preserves the endothelial differentiation capacity of cardiac progenitor cells and reduces heart failure during anticancer therapies. Cell Stem Cell 9, 131-143.

Jungnickel, J., Eckhardt, M., Haastert-Talini, K., Claus, P., Bronzlik, P., Lipokatic-Takacs, E., Maier, H., Gieselmann, V., and Grothe, C. (2011). Polysialyltransferase overexpression in Schwann cells mediates different effects during peripheral nerve regeneration. Glycobiology 22, 107-115.

Kiyan, Y., Limbourg, A., Kiyan, R., Tkachuk, S., Limbourg, F. P., Ovsianikov, A., Chichkov, B. N., Haller, H., and Dumler, I. (2011). Urokinase receptor associates with myocardin to control vascular smooth muscle cells phenotype in vascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 32, 110-122.

Kreutzer, M., Seehusen, F., Kreutzer, R., Pringproa, K., Kummerfeld, M., Claus, P., Deschl, U., Kalkul, A., Beineke, A., Baumgartner, W., and Ulrich, R. (2011). Axonopathy Is Associated with Complex Axonal Transport Defects in a Model of Multiple Sclerosis. Brain Pathol 2011, 1750-3639.

Lam, E., Ramke, M., Groos, S., Warnecke, G., and Heim, A. (2011). A differentiated porcine bronchial epithelial cell culture model for studying human adenovirus tropism and virulence. J Virol Methods 178, 117-123.

Leinenweber, A., Machtens, J. P., Begemann, B., and Fahlke, C. (2011). Regulation of glial glutamate transporters by C-terminal domains. J Biol Chem 286, 1927-1937.

Lindschau, C., Kirsch, T., Klinge, U., Kolkhof, P., Peters, I., and Fiebeler, A. (2011). Dehydroepiandrosterone-induced phosphorylation and translocation of FoxO1 depend on the mineralocorticoid receptor. Hypertension 58, 471-478.

Muth, M., Engelhardt, B. M., Kroger, N., Hussein, K., Schlue, J., Busche, G., Kreipe, H. H., and Bock, O. (2011). Thrombospondin-1 (TSP-1) in primary myelofibrosis (PMF) - a megakaryocyte-derived biomarker which largely discriminates PMF from essential thrombocythemia. Ann Hematol 90, 33-40.

Nolle, A., Zeug, A., van Bergeijk, J., Tonges, L., Gerhard, R., Brinkmann, H., Al Rayes, S., Hensel, N., Schill, Y., Apkhazava, D., et al. (2011). The spinal muscular atrophy disease protein SMN is linked to the Rho-kinase pathway via profilin. Hum Mol Genet 20, 4865-4878.

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

Olling, A., Goy, S., Hoffmann, F., Tatge, H., Just, I., and Gerhard, R. (2011). The repetitive oligopeptide sequences modulate cytopathic potency but are not crucial for cellular uptake of Clostridium difficile toxin A. PLoS One 6, e17623.

Rai, A., Nothe, H., Tzvetkov, N., Korenbaum, E., and Manstein, D. J. (2011). Dictyostelium dynamin B modulates cytoskeletal structures and membranous organelles. Cell Mol Life Sci 68, 2751-2767.

Rode, K., Döhner, K., Binz, A., Glass, M., Strive, T., Bauerfeind, R., and Sodeik, B. (2011). Uncoupling uncoating of herpes simplex virus genomes from their nuclear import and gene expression. J Virol 85, 4271-4283.

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. (2011). Stress induced gene expression: a direct role for MAPKAP kinases in transcriptional activation of immediate early genes. Nucleic Acids Res 39, 2503-2518.

Rump, A., Scholz, T., Thiel, C., Hartmann, F. K., Uta, P., Hinrichs, M. H., Taft, M. H., and Tsiavaliaris, G. (2011). Myosin-1C associates with microtubules and stabilizes the mitotic spindle during cell division. J Cell Sci 124, 2521-2528.

Schaenzler, M., and Fahlke, C. (2011). Anion transport by the cochlear motor protein prestin. J Physiol. Epub ahead of print.

Singh, A. K., Manns, M. P., and Seidler, U. (2011). Cytoprotective effects of acidosis via heat shock protein HSP27 against the anti-cancer drug doxorubicin. Cell Mol Life Sci 68, 1041-1051.

Song, P., Groos, S., Riederer, B., Feng, Z., Krabbenhoft, A., Manns, M. P., Smolka, A., Hagen, S. J., Neusch, C., and Seidler, U. (2011). Kir4.1 channel expression is essential for parietal cell control of acid secretion. J Biol Chem 286, 14120-14128.

Sorensen, I., Rong, S., Susnik, N., Gueler, F., Shushakova, N., Albrecht, M., Dittrich, A. M., von Vietinghoff, S., Becker, J. U., Melk, A., et al. (2011a). Bbeta(15-42) attenuates the effect of ischemia-reperfusion injury in renal transplantation. J Am Soc Nephrol 22, 1887-1896.

Sorensen, I., Susnik, N., Inhester, T., Degen, J. L., Melk, A., Haller, H., and Schmitt, R. (2011b). Fibrinogen, acting as a mitogen for tubulointerstitial fibroblasts, promotes renal fibrosis. Kidney Int 80, 1035-1044.

Tkachuk, N., Tkachuk, S., Patecki, M., Kusch, A., Korenbaum, E., Haller, H., and Dumler, I. (2011). The tight junction protein ZO-2 and Janus kinase 1 mediate intercellular communications in vascular smooth muscle cells. Biochem Biophys Res Commun 410, 531-536.

Trowe, M. O., Maier, H., Petry, M., Schweizer, M., Schuster-Gossler, K., and Kispert, A. (2011). Impaired stria vascularis integrity upon loss of E-cadherin in basal cells. Dev Biol 359, 95-107.

Vallabhaneni, K. C., Tkachuk, S., Kiyan, Y., Shushakova, N., Haller, H., Dumler, I., and Eden, G. (2011). Urokinase receptor mediates mobilization, migration, and differentiation of mesenchymal stem cells. Cardiovasc Res 90, 113-121.

Voelkel, C., Galla, M., Dannhauser, P. N., Maetzig, T., Sodeik, B., Schambach, A., and Baum, C. (2011). Pseudotype-independent non-specific uptake of gammaretroviral and lentiviral particles in human cells. Hum Gene Ther. Epub ahead of print

Xiao, F., Juric, M., Li, J., Riederer, B., Yeruva, S., Kumar Singh, A., Zheng, L., Glage, S., Kollias, G., Dudeja, P., et al. (2011). Loss of downregulated in adenoma (DRA) impairs mucosal HCO(3) (-) secretion in murine ileocolonic inflammation. Inflamm Bowel Dis 18, 101-111.

Zscheppang, K., Dork, T., Schmiedl, A., Jones, F. E., and Dammann, C. E. (2011). Neuregulin receptor ErbB4 functions as a transcriptional cofactor for the expression of surfactant protein B in the fetal lung. Am J Respir Cell Mol Biol 45, 761-767.

Zscheppang, K., Konrad, M., Zischka, M., Huhn, V., and Dammann, C. E. (2011). Estrogen-induced upregulation of Sftpb requires transcriptional control of neuregulin receptor ErbB4 in mouse lung type II epithelial cells. Biochim Biophys Acta 1813, 1717-1727.

Massenspektrometrie - Proteomics

- **Verantwortlich: Prof. Dr. Andreas Pich**
- **Ansprechpartner: Dr. Bijon Chatterji**

Tel.: 0511 / 532-2808 • E-Mail: pich.andreas@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/3197.html

Forschungsprofil

Die Core Facility Massenspektrometrie/Proteinanalytik ist ein Service-Labor für alle Arbeitsgruppen der MHH. Es stehen neuste MALDI- (ABI5800) und ESI- (QTRAP,LTQ-Orbitrap-Velos) 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 unbekannten Proteinen (Sequenzierung)
Nachweis posttranslationaler und anderer Protein-Modifikationen

Proteomics
Proteomanalysen (> 5000 Proteine einer Zelllinie sind darstellbar)
Quantitative Proteomics (SILAC-, ICPL-, iTRAQ-Methodik)

targeted Proteomics
Bekannte Proteine und ihre PTMs lassen sich mit selected reaction monitoring-Messungen quantifizieren

Profiling Analysen
Darstellung und Vergleich von Proteinprofilen zur Biomarker-Identifizierung

Analyse von Glykproteinen, Glykanen und Glykolipiden

Im Jahr 2011 wurden insgesamt 78 wissenschaftliche Projekte gemeinsam mit anderen Arbeitsgruppen der MHH bearbeitet für die weit über 2000 MS-Messungen und LC-MS-Läufe durchgeführt wurden. Neben Identifizierungen von Proteinen konnten posttranslationale Modifikationen, wie Phosphorylierungen und Sumoylierungen nachgewiesen werden.
In einer Reihe von Projekten wurden umfangreiche Proteom-Analysen mit der SILAC-Technik angefertigt, z.B. um die Einflüsse von miRNAs auf das Proteom ausgewählter Zellen zu ermitteln.

Ausgewählte Publikationen unter Beteiligung der Zentralen Forschungseinrichtung Massenspektrometrie:

Gabaev I, Steinbrück L, Pokoyski C, Pich A, Schwinzer R, Schulz TF, Jacobs R, Messerle M, Kay-Jackson PC (2011) The human cytomegalovirus UL11 Protein interacts with the receptor tyrosine phos-phatase CD45, resulting in functional paralysis of Tcells. Plos Pathogens, 2011 Dec;7(12):e1002432. Epub 2011 Dec 8

Boer U, Lohrenz A, Klingenberg M, Pich A, Haverich A, Wilhelmi M (2011) Detergent-based decellu-larization procedure reduces but not eliminates cellular proteins in equine carotide arteries: implications for biological graft immunogenicity. Biomaterials, 32, 9730-9737

Zeiser JJ; Klodmann J; Braun HP; Gerhard R; Just I; Pich A (2011) Effects of Clostridium difficile Toxin A on the proteome of colonocytes studied by differential 2D electrophoresis. J Proteomics 75, 469-479

Jochim N, Gerhard R, Just I, and Pich A (2011) Impact of clostridial glucosylating toxins on the pro-teome of colonic cells determined by isotope-coded protein labeling (ICPLTM) and LC-MALDI, Proteome Sci 9 48-56

Puklowski A, Yahya H, Keller D, May M, Chauhan S, Kossatz-Böhlert U, Grünwald, V, Kubicka S, Pich, A, Manns MP, Hoffmann I, Gönczy P, Malek NP (2011) The SCFFbxw5 E3-ubiquitin ligase is regulated

by Plk4 and targets HsSAS-6 to control centrosome duplication. Nature Cell Biol 13:1004-1009.

Kreimeyer I, Euler F, Marckscheffel A, Tatge H, Pich A, Olling A, Schwarz J, Just I, Gerhard R. (2011) Autoproteolytic cleavage mediates cytotoxicity of Clostridium difficile toxin A. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 383: 253-262.

Strotmeier J, Gu S, Jutzi S, Mahrhold S, Zhou J, Pich A, Eichner E, Bigalke H, Rummel A, Jin R, Thomas Binz T (2011) The biological activity of botulinum neurotoxin type C is dependent upon novel types of ganglioside binding sites. Mol Microbiol, 81:143-156.

Wolf T, Oumeraci T, Gottlieb J, Pich A, Brors B, Eils R, Haverich A, Schlegelberger B, Welte T, Zapatka M, Neuhoff N (2011) Proteomic bronchiolitis obliterans syndrome risk monitoring in lung transplant recipients. Transplantation, 94: 477-485.

Schacht T, Unger C, Pich A, Wydra K (2011) Endo- and exopolygalacturonases of Ralstonia solanacearum are inhibited by polygalacturonase-inhibiting protein (PGIP) activity in tomato stem extracts. Plant Physiology and Biochemistry 49: 377-87.

Oumeraci T, Schmidt B, Wolf1 T, Zapatka M, Pich A, Brors B, Eils R, Michael Fleischhacker M, Brigitte Schlegelberger B, von Neuhoff N (2011) Bronchoalveolar lavage fluid of lung cancer patients: mapping the uncharted waters using proteomics technology. Lung Cancer 72: 136-138.

Müller QM, Zeiser JJ, Dreiocker F; Schäfer M, Pich A, Sinz A (2011) A Universal MALDI Cleavable Cross-Linker for Protein Structure Analysis. Rapid Commun Mass Spectrom -25, 1-7

Naue N, Fedorov R, Pich A, Manstein DJ, Curth U. (2011) 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. 39: 1398-1407.

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

Forschungsprofil

Die zentrale Forschungseinrichtung Zellsortierung ist ein Servicelabor für alle Forschungsgruppen an der Medizinischen Hochschule Hannover und in assoziierten Forschungsverbünden. Zu den Aufgaben zählen die durchflusszytometrische Sortierung von Eukaryoten- und Prokaryotenzellen 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 Objektträger. Zwei der Sorter sind jeweils mit einer Aerosolabsaugung ausgestattet, die die Sortierung von infektiösen Zellen der Risikogruppe 2 bzw. gentechnisch veränderte Organismen der Sicherheitsstufe S2 ermöglichen.

Im Jahr 2011 wurden ca. 2300 Zellsortierungen für über 80 verschiedene Arbeitsgruppen der MHH durchgeführt (insg. 4330 Sortierstunden).

Ausgewählte Publikationen unter Beteiligung der Zentralen Forschungseinrichtung Zellsortierung:

Avedillo Diez I, Zychlinski D, Coci EG, Galla M, Modlich U, Dewey RA, Schwarzer A, Maetzig T, Mpofu N, Jaeckel E, Boztug K, Baum C, Klein C, Schambach A (2011) Development of novel efficient SIN vectors with improved safety features for Wiskott-Aldrich syndrome stem cell based gene therapy. Mol Pharm 8:1525-1537

Busche A, Schmitz S, Fleige H, Robbins SH, Walzer T, Stewart CA, Förster R, Messerle M, Prinz I (2011) Genetic labeling reveals altered turnover and stability of innate lymphocytes in latent mouse cytomegalovirus infection. J Immunol 186:2918-25.

Damm F, Bunke T, Thol F, Markus B, Wagner K, Göhring G, Schlegelberger B, Heil G, Reuter CW, Püllmann K, Schlenk RF, Döhner K, Heuser M, Krauter J, Döhner H, Ganser A, Morgan MA (2011) Prognostic implications and molecular associations of NADH dehydrogenase subunit 4 (ND4) mutations in acute myeloid leukemia. Leukemia doi: 10.1038/leu.2011.200. [Epub ahead of print]

Ehlting C, Ronkina N, Böhmer O, Albrecht U, Bode KA, Lang KS, Kotlyarov A, Radzioch D, Gaestel M, Häussinger D, Bode JG (2011) Distinct functions of the mitogen-activated protein kinase-activated protein (MAPKAP) kinases MK2 and MK3: MK2 mediates lipopolysaccharide-induced signal transducers and activators of transcription 3 (STAT3) activation by preventing negative regulatory effects of MK3. J Biol Chem 286:24113-24

Föhse L, Suffner J, Suhre K, Wahl B, Lindner C, Lee CW, Schmitz S, Haas JD, Lamprecht S, Koenecke C, Bleich A, Hämmerling GJ, Malissen B, Suerbaum S, Förster R, Prinz I (2011) High TCR diversity ensures optimal function and homeostasis of Foxp3+ regulatory T cells. Eur J Immunol 41:3101-13

Gutsch R, Kandemir JD, Pietsch D, Cappello C, Meyer J, Simanowski K, Huber R, Brand K (2011) CCAAT/enhancer-binding protein beta inhibits proliferation in monocytic cells by affecting the retinoblastoma protein/E2F/cyclin E pathway but is not directly required for macrophage morphology. J Biol Chem 286:22716-22729

Haas JD, Nistala K, Petermann F, Saran N, Chennupati V, Schmitz S, Korn T,Wedderburn LR, Förster R, Krueger A, Prinz I (2011) Expression of miRNAs miR-133b and miR-206 in the Il17a/f locus is co-regulated with IL-17 production in $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cells. PLoS One 6:e20171.

Hammerschmidt SI, Friedrichsen M, Boelter J, Lyszkiewicz M, Kremmer E, Pabst O, Förster R (2011) Retinoic acid induces homing of protective T and B cells to the gut after subcutaneous immunization in mice. J Clin Invest 121:3051-61.

Heckl D, Wicke DC, Brugman MH, Meyer J, Schambach A, Büsche G, Ballmaier M, Baum C, Modlich U (2011) Lentiviral gene transfer regenerates hematopoietic stem cells in a mouse model for Mpl-deficient aplastic anemia. Blood 117:3737-3747

Hoch M, Fischer P, Stapel B, Missol-Kolka E, Sekkali B, Scherr M, Favret F,Braun T, Eder M, Schuster-Gossler K, Gossler A, Hilfiker A, Balligand JL, DrexlerH, Hilfiker-Kleiner D (2011) Erythropoietin preserves the endothelial differentiation capacity of cardiac progenitor cells and reduces heart failure during anticancer therapies. Cell Stem Cell 9:131-43

Hoechst B, Gamrekelashvili J, Manns MP, Greten TF, Korangy F (2011) Plasticity of human Th17 cells and iTregs is orchestrated by different subsets of myeloid cells. Blood 117:6532-41.

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 117:1030-41.

Lachmann N, Jagielska J, Heckl D, Brennig S, Pfaff N, Maetzig T, Modlich U, Cantz T, Gentner B, Schambach A, Moritz T (2011) MicroRNA-150-regulated vectors allow lymphocyte-sparing transgene expression in hematopoietic gene therapy. Gene Ther. doi: 10.1038/gt.2011.148. [Epub ahead of print]

Liu X, Mishra P, Yu S, Beckmann J, Wendland M, Kocks J, Seth S, Hoffmann K, Hoffmann M, Kremmer E, Förster R, Worbs T (2011) 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 41:611-23.

Mauritz C, Martens A, Rojas SV, Schnick T, Rathert C, Schecker N, Menke S, Glage S, Zweigerdt R, Haverich A, Martin U, Kutschka I (2011) Induced pluripotent stem cell (iPSC)-derived Flk-1 progenitor cells engraft, differentiate, and improve heart function in a mouse model of acute myocardial infarction. Eur Heart J 32:2634-41.

Mayer CT, Floess S, Baru AM, Lahl K, Huehn J, Sparwasser T (2011) CD8+ Foxp3+ T cells share developmental and phenotypic features with classical CD4+ Foxp3+ regulatory T cells but lack potent suppressive activity. Eur J Immunol 41:716-25

Morgan MA, Onono FO, Spielmann HP, Subramanian T, Scherr M, Venturini L, Dallmann I, Ganser A, Reuter CW (2011) Modulation of anthracycline-induced cytotoxicity by targeting the prenylated proteome in myeloid leukemia cells. J Mol Med (Berl) [Epub ahead of print]

Moschovakis GL, Bubke A, Dittrich-Breiholz O, Braun A, Prinz I, Kremmer E, Förster R (2011) Deficient CCR7 signaling promotes T(H) 2 polarization and B-cell activation in vivo. Eur J Immunol. doi: 10.1002/eji.201141753. [Epub ahead of print]

Ronkina N, Menon MB, Schwermann J, Arthur JS, Legault H, Telliez JB, Kayyali US, Nebreda AR, Kotlyarov A, Gaestel M (2011) Stress induced gene expression: a direct role for MAPKAP kinases in transcriptional activation of immediate early genes. Nucleic Acids Res 39:2503-18

Salguero G, Sundarasetty BS, Borchers S, Wedekind D, Eiz-Vesper B, Velaga S, Jirmo AC, Behrens G, Warnecke G, Knöfel AK, Blasczyk R, Mischak-Weissinger E, Ganser A, Stripecke R (2011) Preconditioning therapy with lentiviral vector-programmed dendritic cells accelerates the homeostatic expansion of antigen-reactive human T cells in NOD.Rag1-/-.IL-2rγc-/- mice. Hum Gene Ther 22:1209-24.

Schlaphoff V, Lunemann S, Suneetha PV, Jaroszewicz J, Grabowski J, Dietz J, Helfritz F, Bektas H, Sarrazin C, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H (2011) Dual function of the NK cell receptor 2B4 (CD244) in the regulation of HCV-specific CD8+ T cells. PLoS Pathog 7:e1002045.

Seth S, Oberdörfer L, Hyde R, Hoff K, Thies V, Worbs T, Schmitz S, Förster R (2011) CCR7 Essentially Contributes to the Homing of Plasmacytoid Dendritic Cells to Lymph Nodes under Steady-State As Well As Inflammatory Conditions. J Immunol 186:3364-72.

Seth S, Qiu Q, Danisch S, Maier MK, Braun A, Ravens I, Czeloth N, Hyde R, Dittrich-Breiholz O, Förster R, Bernhardt G (2011) Intranodal interaction with dendritic cells dynamically regulates surface expression of the co-stimulatory receptor CD226 protein on murine T cells. J Biol Chem 286:39153-63

Surdziel E, Cabanski M, Dallmann I, Lyszkiewicz M, Krueger A, Ganser A, Scherr M, Eder M (2011) Enforced expression of miR-125b affects myelopoiesis by targeting multiple signaling pathways. Blood 117:4338-48.

Tiemann U, Sgodda M, Warlich E, Ballmaier M, Schöler HR, Schambach A, Cantz T (2011) Optimal reprogramming factor stoichiometry

increases colony numbers and affects molecular characteristics of murine induced pluripotent stem cells. Cytometry A 79:426-35.

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 Hematology 90:213-8.

Ukena SN, Höpting M, Velaga S, Ivanyi P, Grosse J, Baron U, Ganser A, Franzke A (2011) Isolation strategies of regulatory T cells for clinical trials: Phenotype, function, stability, and expansion capacity. Exp Hematol 39:1152-60

Ukena SN, Velaga S, Geffers R, Grosse J, Baron U, Buchholz S, Stadler M, Bruder D, Ganser A, Franzke A (2011) Human regulatory T cells in allogeneic stem cell transplantation. Blood 118:e82-92.

Voelkel C, Galla M, Dannhauser PN, Maetzig T, Sodeik B, Schambach A, Baum C (2011) Pseudotype-independent non-specific uptake of gammaretroviral and lentiviral particles in human cells. Hum Gene Ther. doi: 10.1089/hum.2011.011

Wendland M, Willenzon S, Kocks J, Davalos-Misslitz AC, Hammerschmidt SI, Schumann K, Kremmer E, Sixt M, Hoffmeyer A, Pabst O, Förster R (2011) Lymph node T cell homeostasis relies on steady state homing of dendritic cells. Immunity 35:945-57

Woller N, Knocke S, Mundt B, Gürlevik E, Strüver N, Kloos A, Boozari B, Schache P, Manns MP, Malek NP, Sparwasser T, Zender L, Wirth TC, Kubicka S, Kühnel F (2011) Virus-induced tumor inflammation facilitates effective DC cancer immunotherapy in a Treg-dependent manner in mice. J Clin Invest 121:2570-82.

Massenspektrometrie - Metabolomic

- **Verantwortlich:** **Prof. Dr. Volkhard Kaever**
- **Ansprechpartner:** **Dr. Heike Burhenne**

Tel.: 0511/532-2798 • E-Mail: kaever.volkhard@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/17457.html

Forschungsprofil

Die Research Core Unit Massenspektrometrie - Metabolomics ist eine Zentrale Forschungseinrichtung für Arbeitsgruppen der MHH und externe Kooperationspartner. Es stehen neueste Tandem- (z.B. AB Sciex 5500 QTRAP) und Flugzeit- (AB Sciex TripleTOF 5600) Massenspektrometer zur Verfügung, die gekoppelt an moderne HPLC-Systeme (z.B. Shimadzu Nexera) im Hinblick auf analytische Sensitivität und Spezifität extrem leistungsfähig sind. Diese eignen sich damit exzellent sowohl für die Quantifizierung bekannter niedermolekularer Metabolite als auch für die Identifizierung unbekannter Metabolite.

Es können folgende Analysen durchgeführt werden:

I) Nachweis und Quantifizierung bekannter niedermolekularer Substanzen
(aufgeführt sind Beispiele aus dem Jahr 2011, siehe zugehörige Publikationen)
Endogene Metabolite:
Zyklische Nukleotide
Zyklische Dinukleotide
Histamin und Histaminmetabolite

Pharmaka:
Antibiotika
Antimykotika
Immunsuppressiva

II) Identifizierung unbekannter niedermolekularer Substanzen

Im Jahr 2011 wurden insgesamt ca. 18.000 Messungen für 35 verschiedene Einsender (aus 6 Instituten der MHH sowie von weiteren Kooperationspartnern aus Deutschland, der Schweiz, Frankreich, England, Israel und der USA) durchgeführt, wobei die Quantifizierung von bekannten Metaboliten im Vordergrund stand. Daneben bestehen Kooperationen mit kommerziellen Firmen. Die etablierten Analysen sollen in 2012 fortgeführt und erweitert werden und zusätzlich ist

der Aufbau von Datenbanken aus non-targeted Metabolomics Analysen geplant.

Publikationen unter Beteiligung der Zentralen Forschungseinrichtung Massenspektrometrie - Metabolomics

Reinecke D, Burhenne H, Sandner P, Kaever V, Seifert R (2011) Human cyclic nucleotide phosphodiesterases possess a much broader substrate-specificity than previously appreciated. FEBS Letters 585: 3259-3262

Abel S, Chien P, Wassmann P, Schirmer T, Kaever V, Laub MT, Baker TA, Jenal U (2011) Regulatory cohesion of cell cycle and cell differentiation through interlinked phosphorylation and second messenger networks. Mol Cell 43: 550-560

Spangler C, Kaever V, Seifert R (2011) Interaction of the di-guanylate cyclase YdeH of Escherichia coli with 2',3'-substituted purine and pyrimidine nucleotides. J Pharmacol Exp Ther 336: 234-241

Corrigan RM, Abbott JC, Burhenne H, Kaever V, Gründling A (2011) c-di-AMP Is a New Second Messenger in Staphylococcus aureus with a Role in Controlling Cell Size and Envelope Stress. PLoS Pathog 7: e1002217

Zimmermann S, Burhenne H, Kaever V, Seifert R, Neumann D (2011) Systematic analysis of histamine and N-methylhistamine concentrations in organs from two common laboratory mouse strains, C57Bl/6 and Balb/c. Inflamm Res 60: 1153-1159

Wittau M, Scheele J, Bulitta JB, Mayer B, Kaever V, Burhenne H, Henne-Bruns D, Isenmann R (2011) Pharmacokinetic of ertapenem in colorectal tissue. Chemotherapy 57: 437-448

Burhenne H, Kielstein JT, Burkhardt O, Kaever V. Quantitative analysis of the antifungal drug anidulafungin by LC-online SPE-MS/MS in human plasma. Biomed Chromatogr 2011 (Epub ahead of print)

Dannewitz B, Kruck EM, Staehle HJ, Eickholz P, Giese T, Meuer S, Kaever V, Zeier M, Sommerer C (2011) Cyclosporine-induced gingival overgrowth correlates with NFAT-regulated gene expression: a pilot study. J Clin Periodontol 38: 984-991

Rhein M, Schwarzer A, Yang M, Kaever V, Brugman M, Meyer J, Ganser A, Baum C, Li Z (2011) Leukemias induced by altered TRK-signaling are sensitive to mTOR inhibitors in preclinical models. Ann Hematol 90: 283-292

Zentrallabor Elektronenmikroskopie

- **Verantwortlich:** **Prof. Dr. Ernst Ungewickell / Prof. Dr. Matthias Ochs**
- **Ansprechpartner:** **Dr. Stephanie Groos / Dr. Jan Hegermann**

Tel.: 0511/532-6745,6741 • E-Mail: @mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/clem.html

Forschungsprofil

Die Zentrale Forschungseinrichtung Elektronenmikroskopie steht allen interessierten Anwendern der MHH offen. Es stehen Transmissions- und Raster-Elektronenmikroskope zur Verfügung, die zur Analyse von inneren Zellstrukturen sowie von Oberflächen geeignet sind. Rekonstruktionen mittels Elektronentomographie erlauben dreidimensionale Einblicke in die Organisation subzellulärer Organisation mit einer Auflösung von wenigen Nanometern. Moderne Kryoimmobilisationsverfahren (Hochdruckgefrieren, Gefriersubstitution) erlauben die Darstellung von Strukturen im nahezu nativen Zustand. Auch hochdynamische zelluläre Prozesse können auf diese Weise im Präparat sichtbar gemacht werden.
Im Jahr 2011 haben 37 Arbeitsgruppen die Infrastruktur der zentralen Forschungseinrichtung genutzt.

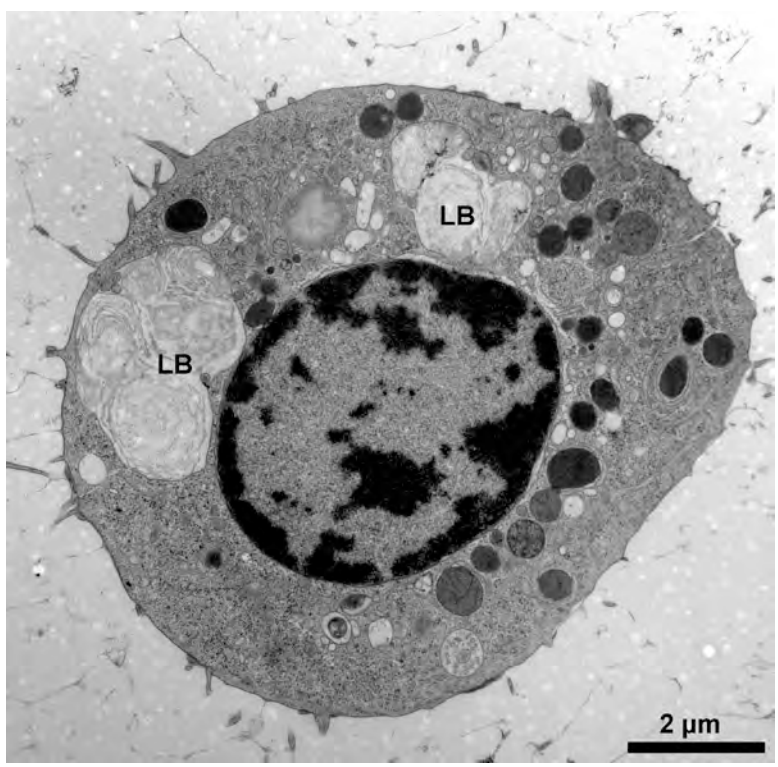


Abb. 1: Isolierte TypII-Alveolarzelle der Maus. Die Zelle enthält Surfactant, der in Form von sog. Lamellar bodies (LB) gespeichert ist.

Ausgewählte Publikationen unter Beteiligung der Zentralen Forschungseinrichtung Zentrallabor Elektronenmikroskopie:

Lam E, Ramke M, Groos S, Warnecke G, Heim A. (2011):

A differentiated porcine bronchial epithelial cell culture model for studying human adenovirus tropism and virulence. J Virol Methods. 178; 117-23.

Song P, Groos S, Riederer B, Feng Z, Krabbenhöft A, Manns MP, Smolka A, Hagen SJ, Neusch C, Seidler U. (2011):

Kir4.1 channel expression is essential for parietal cell control of acid secretion. J Biol Chem. 286; 14120-8.

Brandes G, Khayami M, Peck CT, Baumgärtner W, Bugday H, Wewetzer K. (2011):

Cell surface expression of 27C7 by neonatal rat olfactory ensheathing cells in situ and in vitro is independent of axonal contact. Histochem Cell Biol. 135; 397-408.

Hahn A, Brandes G, Wagener P, Barcikowski S. (2011):

Metal ion release kinetics from nanoparticle silicone composites. J Control Release. 154; 164-70.

Radtke C, Allmeling C, Waldmann KH, Reimers K, Thies K, Schenk HC, Hillmer A, Guggenheim M, Brandes G, Vogt PM. (2011):

Spider silk constructs enhance axonal regeneration and remyelination in long nerve defects in sheep. PLoS One. 6; e16990.

Djafarzadeh S, Vuda M, Takala J, Ochs M, Jakob SM. (2011):

Toll-like receptor-3-induced mitochondrial dysfunction in cultured human hepatocytes. Mitochondrion. 11; 83-8.

Abstracts

2011 wurde 1 Abstract publiziert.

Bioverträglichkeitslabor BioMedimplant

■ **Verantwortlich: Dr. Anneke Loos**

Tel.: 0511/532-8835 • E-Mail: loos.anneke@mh-hannover.de • www.biomedimplant.de

Forschungsprofil

BioMedimplant ist ein akkreditiertes und von der DAkkS (Deutsche Akkreditierungsstelle GmbH) anerkanntes Prüflabor für Medizinprodukte und bietet als zentrale Service-Einheit der Medizinischen Hochschule Hannover internen und externen Kunden Dienstleistungen rund um die präklinische biologische Prüfung von Medizinprodukten.
Unsere Prüfberichte werden von den benannten Stellen im Rahmen der Medizinprodukte-Zulassung (CE-Kennzeichnung) anerkannt.

Zur biologischen Evaluation von Medizinprodukten nach ISO 10993 kann BioMedimplant Testungen auf Hämokompatibilität, Genotoxizität, Zytotoxizität, Irritation und Sensibilisierung und die Untersuchung auf lokale Effekte nach Implantation durchführen.
Außerdem bieten wir Untersuchungen zur Bestimmung der antibakteriellen Eigenschaften von Oberflächen an.
Neben dem Einsatz internationaler Standardmethoden zur Testung der Bioverträglichkeit entwickeln wir auch individuell zugeschnittene, neue Verfahren und Prüfsysteme.
Zu unserem Service gehört auch die Beratung zur Prüfstrategie und zu Anforderungen an das Qualitätsmanagement-System (ISO 13485) sowie die Bewertung von biologischen Prüfungen (Gutachten).

Zukünftige Schwerpunkte liegen in der Entwicklung von präklinischen biologischen Testungen zur Beurteilung der Toxizität von Nanopartikeln und Tissue-Engineerten Materialien.

Unsere Prüfmethoden

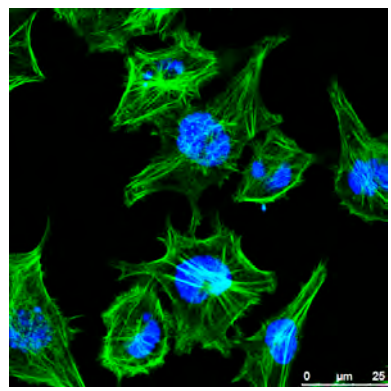
- Irritation und Sensibilisierung (ISO 10993-10):
  In vitro Hautirritationstest mit humanem 3 D-Hautmodell nach OECD439
  Local Lymph Node Assay (Maus)

- Genotoxizität (10993-3):
  Prüfung des genotoxischen Potentials mittels Gen-Mutations-Assay (HPRT – Test)

- Hämokompatibilität (ISO 10993-4):
  Prüfung auf Hämolyse

- Zytotoxizität (ISO 10993-5):
  In vitro Untersuchungen auf Veränderungen der Zellmorphologie, Vitalität, Proliferation, Nekrose und Apoptose

- Histopathologie (ISO 10993-6):
  Bestimmung der lokalen Effekte nach Implantation: Herstellung von Organpräparaten inkl. Methacrylat-Einbettung, Anfertigung von Dünnschnitten (5 µm) oder Dünnschliffen (15-20 µm), histologische und immunhistologische Färbungen

- Endotoxinbestimmung (ISO 10993-11):
  LAL-Test

- Mikrobiologie:
  Untersuchungen der antibakteriellen Aktivität von Materialien mit pathogenen Mikroorganismen mittels Agar Diffusions- / Hemmhoftest (modifiziert nach ISO 58940-3), Adhäsionstests modifiziert nach ISO 22196 /ASTM E2180-01 und einem mikrobiellen Proliferationstest